

手同種移植ガイドライン

(作成 2002年8月10日)

日本手の外科学会倫理委員会同種移植部会作成

委員長：土井一輝（山口県厚生連小郡第一総合病院院長）

委員：三浪明男（北海道大学医学部整形外科学教授）

別府諸兄（聖マリアンナ医科大学整形外科教授）

多田浩一（関西労災病院整形外科副院長）

平田 仁（三重大学医学部整形外科学講師）

岩崎倫政（北海道大学医学部整形外科学助手）

村松慶一（山口大学医学部整形外科学助手）

アドバイザー：糸満盛憲（北里大学整形外科教授）

玉井 進（奈良マイクロサージャリ・手の外科研究所所長）

目次

序文

手とは

手ならびに運動器同種移植の実験的研究

同種移植の臨床応用 その歴史と現況

運動器同種移植の臨床応用

同種移植の臨床応用マニュアル

参考文献

1. 序文

手は、日常生活において外界および人などの対象物との触覚器官であり、また、脳の命令に従い具体的動作を行う運動器官でもある。外傷や悪性腫瘍、先天異常により、この手を失ったり、欠いたりすれば、人としての生活は大きく制限される。

手の欠損の代用として、義手が多く用いられている。現在の義手は、材質や構造の進歩により能動義手だけでなく、電動義手が開発されているが、機能面、整容面（外観）からみて、実際の手には程遠いものであり、患者にとって満足のいくものでない。

義手以外の解決法として他の人から手を移植する四肢同種移植が開発され、近年、世界で 10 例以上の手同種移植成功例が報告されている。これは、もともと切断した自分の手や指を再接着するために必要な 1mm 以下の血管吻合技術である微小血管吻合術と同種移植の際に必ずおこる拒絶反応の予防、治療のための免疫抑制療法の進歩によるものである。特に、1980 年代、移植医学に登場したサイクロスポリン⁶⁾ やタクロリムス (FK506)²⁴⁾ は臓器移植の臨床成績を飛躍的に向上させた。本邦においても、1997 年「臓器の移植に関する法律（平成 9 年法律第 104 号）」の成立後は、脳死患者をドナーとした移植が始まり、各臓器ともに安定した生着率が報告されているのは周知のとおりである。しかし、免疫抑制療法には術後、感染や悪性腫瘍の発生など致命的な副作用があることは以前から知られており、新しい免疫抑制療法によってもこれらの問題は解決できていない。現在、臨床で行われている腎、

肝，心肺移植などは生命維持器官の移植であるため，致命的副作用を伴う免疫抑制剤の使用は認められているが，生命維持器官でない四肢運動器官（関節，手など）の同種移植では，免疫抑制剤の使用に関して多くの問題が提起され，論争の的になっている^{26, 27), 37, 38), 44), 47), 56)}。

一方，平成 12 年度厚生省社会福祉行政業務報告によると，外傷，悪性腫瘍などで上肢の切断を余儀なくされ，義手を作成した人は 2,233 人（身体障害者福祉法に基づいて製作した人のみ）である。この中には義手以上の機能，整容面での向上を求めて，手の同種移植を希望している人は少なくない。諸外国で，手の同種移植の成功例が増加し，マスコミなどで報道されるに伴い，本邦においても，手の同種移植を希望する人が出てくることは容易に推測できる。

日本手の外科学会は過去において手の同種移植の実験的研究の発表や検討を重ねてきた経緯があり⁶¹⁾，本邦の学会においては，最も手の同種移植に関する科学的業績を持っていることから，近い将来において，本邦にて行われる手の同種移植の検討資料として，ガイドラインを作成することにした。

本ガイドラインでは，これまでの手を含めた四肢運動器（四肢全体，関節，骨，神経など）同種移植の実験的研究と臨床応用の歴史と現況について紹介する。

2. 手とは

手は、上肢の機能上、必要不可欠な組織である。手の無い上肢はほとんどその機能を失うため義手を使用しなければならない。言い換えれば、上腕や前腕は手の機能を発揮させるための器官であり、手の土台といえる。手は顔とともに最も人目につきやすいところで身体の社会的部分（social part of the body）とも呼ばれ、その洗練された美しさ、形や動きが芸術の世界に取り入れられている。また、手指の形の色々な組み合わせによって意思を伝達することができる（上羽康夫著⁶⁵）。

手は23の骨、28の筋肉、3本の主要神経、2本の主要動脈、腱、静脈、軟部組織から構成されている。骨は、8個の手根骨、5個の中手骨、14個の指骨からなる。手の力源である筋肉は、前腕に筋腹を持つ手外在筋と手の中にあって、各指に個別に機能を与える手内在筋からなる。神経は正中、尺骨、橈骨神経からなり、手関節、手指の運動や知覚を司っている。橈骨、尺骨動脈は手の血液供給に重要な役目を果たす。これらの構成組織がお互いに円滑に共同して働くことにより、重量物を保持するような粗大運動から、字を書く、箸を使うなどの繊細な巧緻運動まで幅広い運動機能を発揮する。

3. 手ならびに運動器同種移植の実験的研究

1) 歴史的背景

四肢同種移植の試みは意外と古く、最初の記述は紀元後 348 年、双子の聖者“Cosmas と Damien”の話まで遡る⁵⁾。彼等は、内科医と外科医で四肢移植にも関与したが、ローマ帝国の皇帝ディオクレティアヌスによって危険とみなされ死刑となった。1270 年の伝説では、聖者“Cosmas と Damien”が再び現れ、足が黒色に壊死していた患者の足を取替え治療したとある。

それまでは夢物語であった四肢移植を医学的に可能な手術となし得たのは、19 世紀初頭からの血管外科技術の進歩にほかならない。1908 年 Carrel¹⁰⁾ は、初めて犬後肢移植モデルを完成させている。しかし、その後は拒絶反応の病態が未知であったため進歩しなかった。移植について関心がもたれたのは皮膚同種移植である。1930 年代に一卵性双生児間の皮膚移植は拒絶されないことが分かり、免疫学的寛容発見の幕開けとなった。第 2 次世界大戦中、火傷した兵士に対する同種皮膚移植の結果から、急性拒絶反応の経過やメカニズムが解明され、移植医学は確実に進歩した。

1960 年代に入って、四肢同種移植の実験は、実験モデルの確立と急性拒絶反応の治療を中心に進歩してきた。1973 年 Lapchinsky⁴³⁾ は犬後肢移植モデルを用いて血液交換によって免疫寛容を導くという実験を報告し、1976 年 Poole 等⁵⁸⁾ は、初め

て主要組織適合抗原（以下 MHC; Major Histocompatibility Complex）が明確な純系ラットを使用し，抗ドナー血清を用いた寛容導入実験を行っている．この頃から Microsurgery の技術が移植実験にも導入され，ラット等の小動物でも後肢移植モデルを用いた実験系が確立した．

急性拒絶反応の治療に初めて免疫抑制剤を用いた実験が報告されたのは，Goldwyn²³⁾，Doi¹⁴⁾等の報告がある 1970 年後半である．第 1 世代薬と呼ばれる古典的免疫抑制剤では，拒絶反応を抑制するよりも全身の副作用が強く，良好な結果は得られなかった．四肢同種移植が臨床応用に現実性を持ってきたのは，1976 年に発表された Cyclosporine（CS）⁶⁾と 1987 年に発表された FK506²⁴⁾の優れた免疫抑制効果による．以後この 2 剤を加えて新しい免疫抑制剤の登場，あるいは免疫抑制療法の導入が四肢移植に応用され，数多くの実験的研究が行われて現在に至っている．その結果について以下詳細に記す．

2) 実験動物

移植実験で最もよく使用される動物は，主要組織適合抗原（MHC）が明確となっていることが必須条件である．また，技術的に移植手術が容易な大きさの動物が選択される．臓器移植の実験では，これまでほとんどがマウスやラットを使用してきたが，四肢移植実験をするためにはマウスは小さすぎるため，その代用としてラットが選択されてきた．近年，マウスを使用した実験が散見されるが⁶³⁾，移植の成功

率は低く、技術的に極めて困難である。犬の使用は微小血管吻合の技術が確立された1960年代には報告があるが、近年はみられない。1990年代の後半からは、手同種移植の臨床応用に併せるように大型動物での実験が報告されてきている。代表的なのはMHCが明確である豚であり、限られた米国数施設からの報告がある^{7), 45), 64)}。現在でも実験動物の主流はラットであることに変わりはない。

3) 免疫抑制剤

(ア) 第1世代(前CS期)

四肢同種移植の実験に免疫抑制剤を使用した報告は、1960年代に始まる。Goldwyn²³⁾らは、犬四肢移植モデルに代謝拮抗剤であるMercaptopurineとAzathioprine(AZA)を用いたが、移植肢の生着延長はわずかであった。Doi¹⁴⁾はMHCが明確なラットを用いて後肢同種移植を行って、AZAとステロイドを投与したが、移植肢の生着は24日までであった。その他、数編の実験報告があるが、薬剤の副作用が重篤であり免疫抑制効果も不十分であるため、良好な結果は得られなかった。

(イ) 第2世代(CS期)

1976年、Borelら⁶⁾が導入したCSは、移植医学に変革をもたらした。CSは、Trichoderma Polysporum RifaiとCylindrocarpon Incidumという2種類の真菌からの代謝産物として見出された。免疫応答の発現機序は、主に未成熟のヘルパーT細胞の

活性化を特異的に抑制することが知られている。従来の免疫抑制剤との最大の違いは、急性拒絶反応の抑制率の向上と薬剤副作用の低下である。CS が、四肢移植実験に導入されたのは 1982 年 Hewitt 等⁵⁾の報告からである。MHC が異なるラットの四肢移植モデルで CS を 20 日間投与したところ、101 日間の移植肢生着延長が得られ、さらに 5 例中 3 例が、週 2 回の CS 投与継続で 400 日以上生着したと報告した。その後、Press⁵⁹⁾、Kim³⁹⁾、Fritz²²⁾等の報告では、ラット移植肢は、CS を投与しつづける限り拒絶を免れて生着するが、投与を中止すれば一定期間後に拒絶されることが明らかになった。AZA やステロイドでは生着不可能であった四肢移植が CS によって安定して生着することが確認された。しかし、1995 年 Lee 等の報告⁴⁸⁾では、移植肢は複合組織であり、副作用が重篤ではない低濃度の CS 単独投与では最大の抗原性を有する皮膚の拒絶が回避できないとあり、それに対する CS の高濃度投与量と副作用の発現が危惧される。

(ウ) 第 3 世代 (後 CS 期)

CS の免疫抑制効果を 100 倍以上に改良した薬剤が、1987 年に導入された FK506²⁴⁾である。この薬剤は、筑波市の土壌から分離した放射菌 *Streptomyces Tsukubanesis* から単離された。免疫作用機序は CS に類似しており、特に IL2 の産生阻害作用が強い。1989 年 Arai ら²⁾は、ラット四肢移植モデルで移植時に FK を 10, 50mg/kg 投与すると、移植肢の生着が 40, 93 日延長する事を報告した。1991 年 Kuroki ら⁴²⁾

は同様の実験系で FK と CS を比較し、投与量が 1 / 50 で同等の免疫抑制効果を得られると報告し、更に FK を 2 週間投与しただけで 20% の移植肢が FK の継続投与なしに恒久的に生着することを報告した。その後、Jones^{8, 9)}、Fealy¹⁸⁾、Muramatsu⁵²⁾ の報告でも CS を上回る FK の安定した移植肢の生着効果が追試されている。しかし、FK の短期間の投与では、安定した免疫寛容の獲得は実験的にも不可能であり、投与中止後は最も抗原性が高い皮膚の拒絶は免れない。

最近注目される免疫抑制剤には、Mycophenolate Mofetil (MMF)^{4), 64)}、Rapamycin¹⁸⁾、Deoxyspergualin (DSG)⁵³⁾、FTY720⁵¹⁾ らがあり、四肢同種移植実験に用いられている。しかしながら、これらの薬剤は、単剤投与のみでは急性拒絶反応を抑制するには効果が不十分であり、高濃度の投与量が必要である。そのため重篤な副作用が懸念され、CS, FK に他剤を併用使用してより高度の免疫抑制効果を得ることが試みられている。³²⁾ 1993 年、Behaim ら⁴⁾ は、ラット後肢移植モデルを用いて MMF の免疫抑制効果を検討しており、CS よりも高い免疫抑制効果を有し、移植後 32 週まで移植肢の生着が得られたと報告している。1998 年、Ustuner ら⁶⁴⁾ は、豚四肢移植モデルを用いて MMF と CS、FK506 の複合投与を行い、MMF-FK のコンビネーションがより高い免疫抑制効果があり、安全性も高いと報告した。その結果を元に、アメリカで行われた手同種移植例は FK-MMF のコンビネーションで治療されている。1994 年、Fealy ら¹⁸⁾ は、ラット四肢移植モデルを用いて Rapamycin の免疫抑制

効果を，1997年，1998年 Muramatsu ら^{51, 53)} は，DSG，FTY720 を同実験系で検討しているが，何れも CS,FK に勝れる結果は得られておらず，CS，FK のコンビネーションの一薬剤として，これらを位置づけるべきだと結論している．今後更に CS，FK を凌駕する免疫抑制剤の出現が待たれる．

4) 免疫抑制剤以外の免疫抑制法

これまでレシピエントに対する移植免疫抑制法として初めて行われたのは全身の X 線照射である．1995年，Lee ら⁴⁸⁾ は，ラット四肢移植モデルで移植 2 日前にレシピエントにガンマ線を照射すると移植片の生着延長が得られたと報告した．しかし，本法では当然レシピエントの X 線障害が危惧される．

最近では Monoclonal 抗体が注目され，四肢移植実験にも応用されている⁶²⁾ 2001年，Ozer ら⁵⁵⁾ は，拒絶反応では重要な役割を演じる intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)，lymphocyte function-associated molecule-1(LFA-1)を選択的に遮断する抗 ICAM-1 抗体，抗 LFA-1 抗体をラット四肢移植に応用したが，単体ではいずれも免疫抑制効果が不十分であったと報告している．

移植肢に対する移植前処置についても数編の報告がある^{1, 3)}．2000年 Lee ら⁴⁶⁾ は，移植肢内で拒絶の最初の標的になるのは骨髄と考えられるため，骨髄細胞をレシピエント由来細胞で置き換えた後に移植する実験を行った．その結果，骨髄を入れ替えたキメラ移植四肢は拒絶反応が減少し，生着が延長することを報告した．移植四肢

には、移植前数時間の虚血時間内に色々な前処置が可能であるため今後研究の余地が残されている。

5) 移植四肢の機能的評価

移植四肢が、どこまで機能回復するかは重要な課題である。これまでの実験では、ラット四肢移植モデルを用いた報告が多い。1987年、Guzman-Steinら²⁵⁾は、移植四肢の筋肉の再支配、皮膚の知覚回復、正常な骨癒合と骨成長の可能性を報告した。同様な報告は、Kuroki⁴⁰⁾、Fosterら^{19)、20)}によっても追試されており、ラット後肢移植モデルで移植肢が生着し、坐骨神経を縫合しておけばほぼ正常な後肢機能が回復すると結論付けた。1988年 Samulackら¹¹⁾のヒヒ同種手移植実験では、生着手に知覚と運動機能の回復が得られたと報告している。

6) 移植肢の抗原性

移植肢がどれほどの抗原性を有しているかは、Randolphら⁴⁹⁾の詳細な研究がある。ラット移植肢の構成体について個別に抗原性を比較した結果では、細胞性免疫応答を引き起こすのは筋肉が最高で、次に皮膚、骨で、興味あることに四肢全体は骨単体以下であった。液性免疫応答では、皮膚、骨、四肢、筋の順に抗原性が高いと報告されている。最近の研究では、移植片の抗原性は組織の手術侵襲に関係すると考えられており、四肢全体を移植した方が、各組織別々に、移植するよりも抗原性が低いと推測される。

他臓器との比較を行った実験報告はない。しかし、これまでの免疫抑制剤の投与実験結果を参考にすれば、移植四肢は内臓器移植と比較して高い抗原性を有していると考えられる。内臓器移植では移植後、FK506 を短期間投与したのみで中止後も生着する免疫寛容が高率に獲得されるが、四肢移植ではこの現象はほとんど起こらず移植肢は拒絶される。また、免疫抑制剤の投与濃度を低下させると内臓器移植は生着するが、その同じ濃度では移植四肢は拒絶されることである。Murray らの報告⁵⁴⁾でも組織、臓器で最も高い抗原性を有しているのは皮膚で、次いで肺、肝、心、腎の順と報告されている。

7) 免疫寛容の導入

四肢移植実験で免疫寛容を獲得するには、免疫抑制剤の選択、MHC のマッチング、キメリズムの成立がキーポイントである。これまで四肢移植は抗原性の強さが問題で、レシピエントに免疫寛容が導入されたという報告は臓器移植と比較して極めて少ない。1991 年、Kuroki ら⁴¹⁾は Lewis ラットから PVG への四肢移植モデルで、FK506 を 0.64mg/kg で移植後 2 週間投与したところ、20%のレシピエントに免疫寛容が得られ、移植肢が恒久的に生着したと報告した。寛容導入の機序として胸腺における Clonal Deletion、または Clonal Anergy が成立するためと考察している。2001 年、Foster ら^{19, 20)}はラット MHC Major Barrier 間で、移植前にドナー骨髄細胞移植を行い、FK506 を投与することによって、まずレシピエント内にキメリズム(同一

個体内に異なる遺伝子を持つ細胞が共存する状態)を成立させる。その後四肢移植を行うと、高濃度のキメリズムを有するレシピエントは移植肢が薬剤なしでも生着し、免疫寛容が導入されたことを報告した。2001年、Leeら⁴⁵⁾は、MHCが明確な豚を用いて Minor Mismatch間で後肢移植を行い、移植後12日間CSを投与することにより、25から47週間まで移植肢が生着したと報告している。MHCのマッチングと免疫抑制剤の短期投与により長期の移植肢生着が得られたとする報告はラットでも数編みられる。

8) GVHD (Graft Versus Host Disease)

四肢移植は移植片内に骨髄が含まれているため、GVHDの発生が危惧される。1988年、Hotokebuchiら^{29,30)}はラット四肢移植モデルを用いてCSの長期投与を行うと移植肢は生着するが、移植後1年では約半数に慢性GVHDが生じたと報告している。1989年Hewittら⁵⁾は骨髄移植後に発症する急性、慢性GVHDの症状として皮膚、真皮の炎症と脱毛、肝、胃腸障害による体重減少が生じると報告した。しかし、Fosterら^{19,20)}はレシピエントに高濃度のキメリズムが成立してもGVHDは軽度か全く発症しないと報告している。四肢移植後のGVHDの発症については、その発症機序や頻度について、いまだ不明な点が多く、今後の課題である。

9) 大型動物を用いた四肢移植実験

ラットと高等動物には免疫システムに違いがあり、その主な機序は、血管内皮細

胞における Class II 抗原の発現がラットでは欠如していることにある。MHC が明確な大型動物としては、最近豚が頻繁に用いられている。手同種移植を行ったルイビル大学では、豚前肢の同種移植を行い、CS と MMF の複合投与により 10 匹中 3 匹が移植後 90 日まで拒絶なく生着したと報告している⁶⁴⁾。また、2001 年、Lee ら⁴⁵⁾は、MHC が一致した豚間での後肢移植モデルでは、移植後 CS を 12 日間投与することで生着し、レシピエントにはキメラリズムが成立するとともにドナー特異的免疫寛容が導入されることを報告している。

霊長類を用いた実験では、1986 年、Daniel ら¹¹⁾は、ヒヒ手同種移植を行い CS とステロイドを用いて免疫抑制を行った。移植後 4 肢とも拒絶を受け、1 肢のみ 304 日まで生着したが、最終的には慢性拒絶と思われる反応で壊死した。1987 年 Stark ら⁶⁰⁾は、ヒヒ手同種移植を行い、高濃度の CS (20mg/kg) を投与したが長期生着したのは 1 肢のみであったと報告している。1992 年 Hovious ら³¹⁾もヒヒを用いた実験を行い、移植後 CS (25mg/kg) を投与したが 12 手中 10 手が拒絶され、霊長類手同種移植は CS の単剤投与のみでは生着しないと述べている。

10) 遺伝子治療

これまで臓器移植の実験で試みられた遺伝子治療による免疫抑制には、IL-10、IL-4、TGF 等が報告されている。しかし、現在最も注目されているのは、T 細胞の抗原認識と活性化を促す二次シグナルの抑制に働く CTLA4-Ig 遺伝子の導入であ

る．ラット肝，心移植では，本遺伝子治療で移植片の永久生着が得られたと報告している．四肢移植実験では，Iwasaki，Minami 等がラットを用いて免疫抑制効果について報告している^{33, 34)}．

4. 手同種移植の臨床応用，歴史，現況

1) エクアドルにおける初めての手同種移植

これまで10例の四肢同種移植臨床例が報告されている。初めての手同種移植は、1964年、南米エクアドルで行われた。論文報告はされているものの詳細は不十分である。患者は、爆発事故で失った左手再建のために手の同種移植が行われた後、アザチオプリンとステロイドの免疫抑制薬を投与されたが、急性拒絶反応を抑制するのに不十分であったため、移植後2週間で移植手は拒絶壊死に陥った。術後の免疫学的テストもされておらず、術後経過の情報にも乏しい。

2) 新しい免疫抑制剤の開発

臓器移植が世界的に認められた治療法として一般的になりつつあるのは、免疫抑制法の飛躍的進歩によると言っても過言ではない。免疫抑制剤による拒絶反応抑制療法の確立は1960年代に遡る。古典的な免疫抑制剤であるアザチオプリン(AZA)、ステロイドは、確実な免疫抑制効果を示し、1962年アメリカで腎移植後のAZAとステロイドの併用による移植免疫療法が確立された(第1世代免疫抑制療法)。しかし、これらの薬剤による生体腎移植1年生着率は約70%であり、決して安定した臨床成績とは言えなかった。

1980年代になって強力な免疫抑制剤サイクロスポリン(CS)とタクロリムス(FK506)が登場し、第2世代免疫抑制療法が確立された。臓器移植生着率は飛躍

的に向上し、腎移植では1年生着率は生体腎で94%、死体腎で82%に1向上した。これらの薬剤は、実験的研究で四肢同種移植においても優れた免疫抑制効果を有することが証明され、諸外国では長期投与による薬剤の副作用は懸念されるものの、手同種移植へ応用できるのではないかと判断され、以下の9症例に用いられ、症例報告されている。

3) フランス例^{12, 15, 16, 17, 21, 35, 36)}

CS や FK506 を用いた新しい免疫抑制療法を手同種移植に初めて応用したのは、フランス例である。1998年9月23日、フランス、リヨンで各国から集まった手の外科医、移植医等の移植チームによって13時間の手同種移植手術が行われた。本例は、術後当初、急性拒絶反応は、FK506 (15ng/ml)、mycophenolic acid (2g/day)、predonine (20mg/day)などの免疫抑制剤によって抑制されていた。術後2度の拒絶反応と高血糖、腎機能異常が認められ、その後の薬物療法やリハビリテーションに問題が生じ、本人の希望で2001年2月2日、ロンドンの病院で再切断された。

2000年1月12日、50人の移植チームが、リヨンで両手同時移植に臨んだ。患者は33歳男性であり、自宅で作成したロケットが爆発して両手を失った。フランスでは両手移植が最も移植適応があると判断しており、今後数例の移植を予定している。

4) アメリカ例

1999年1月25日、ルイビル大学 Jewish 病院において、手移植チームによって利き手である左手の同種移植手術が行われた。脳死ドナーからは肝・腎など移植臓器が取り出された後、手が採取された。術後免疫抑制療法にも拘わらず、数度の皮膚拒絶反応が生じたが、現在まで移植手は生着しており、機能的にも正中、尺骨神経は順調に回復していて、両手で使わねばならないボタンの付け外しや移植手によるボールの投球が可能となっている。免疫抑制剤は FK506(20ng/ml)、MMF(1g/day)、Predonine(20mg/day)で急性拒絶反応を抑制していたが、3度の拒絶が生じ、投与量を増量して治療できた。本症例は、臨床報告やインターネットで詳細に術後経過が紹介され、国際的にマスコミにも取り上げられ、今後の経過が注目されている。

2001年2月16日、同病院において2例目の手移植術が行われた。患者は36歳男性であり、手術は18人の手移植チームで行われた。手術は13時間を要し、免疫抑制剤の投与により現在まで移植された手は生着している。

5) 中国例

1999年9月21日、中国広州南方病院において同日、2つの手同種移植術が行われた。患者は39歳男性と27歳男性であるが、その後の術後経過詳細については報告されていない。

6) オーストリア例⁵⁷⁾

2000年3月8日,オーストリア,インスブルックにおいて世界で2例目の両手同時移植が行われた。患者は45歳の警察官で,1994年に爆発事故で両手を失った。2つの移植チームが17時間かけて手移植手術を行い,現在まで免疫抑制剤の投与により両手とも生着している。物をつかむことなどの日常生活動作が改善しており,患者の満足度は高いと報告されている。

7) マレーシア例

2000年5月18日世界初の一卵性双生児間での乳児の前腕,手同種移植術が行われた。患児は生後1ヶ月の女児で先天性に左上肢の高度の奇形があった。もう一人の姉妹は巨大髄膜瘤により死亡したため健常であった左前腕,手を移植した。移植後,免疫抑制剤は一切用いずに移植手は生着し,年齢的因子を考慮すると旺盛な神経再生が期待され,上肢機能は健常に近いほど回復する可能性がある。術後約2年を経過して,移植手の機能回復は良好とのことである。

8) イタリア例

2000年10月,フランス,リヨンでの初の手同種移植チームの一員であったLanzetta教授が,イタリアのモンザで35歳男性の右手移植術を15時間かけて行った。詳細は不明である。

9) 成功例と失敗例

これまでに行われた手同種移植は計 10 症例である。1 例目は第 1 世代の免疫抑制療法が確立した直後の移植症例であるため、移植手に対する有効な免疫抑制剤の投与が行われず拒絶壊死に陥ったと考えられる。第 2 世代の薬剤である CS や FK506 を使用するようになったフランス例からは急性拒絶のコントロールは可能であり、以後アメリカの 2 例の手同種移植でも移植手は生着している。移植手の機能回復については、アメリカ例等ハビリテーションのプログラムを作成し、手の機能を最大限に発揮するよう訓練が進んでいる。フランスの 1 例目は術後、数度の拒絶反応発現のための免疫抑制集中療法の苦痛と手の機能回復が患者の期待とかけ離れていたこと、更には移植した手が自分の手でなく、死人の手として、自分の視野の中にあるなどの精神的問題のために切断した。手同種移植が患者の希望に合うよう成功するためには、移植手の生着は最低条件であり、それに加えて優れた手の機能回復を獲得しなければならない。そのためには、移植チームは移植専門医と手の外科専門医の密な協力が不可欠である。更には、現在までの、臨床例の経験から、患者の精神的問題に対して心理学的説明、治療があらたに必要となった。つまり、予期せぬ拒絶反応に対する免疫抑制療法の苦痛、死人の手が自分についており、それが、嫌でも自分の目で見えるという現実には患者がいかに対応できるかという問題の解決も必要となっている。

5. 運動器同種移植の臨床応用

1) 骨移植

四肢移植は、四肢を形成する各種構成体の複合組織移植であり、言い換えれば骨、関節、神経、筋肉（腱）、皮膚を同時に栄養血管を吻合して移植するものである。逆に、各種構成体を別々個々に移植する臨床応用の試みもこれまで行われてきた。同種骨は、冷凍保存されて既に細胞が生存していない状態での移植ではあるが、一般的に臨床で広く応用されている。この同種骨は抗原提示性はほとんど無いものの、移植床との骨癒合が不良であったり、病的骨折の危険性が高率であるため、長管骨で荷重を支えるような機能は期待できない。その欠点を補うため骨細胞が生存したまま同種移植する、つまり血管柄付き同種骨移植が 1988 年 Doi ら¹³⁾によって行われた。患者は 2 歳の男児で、右先天性脛骨偽関節症で 2 回の手術を受けたが失敗に終わり、母親の腓骨を血管柄付きで同種移植された。術後は CS 10mg/kg/day で免疫抑制されたが、血中濃度が移植後 2 週で一時的に減少し、移植骨は拒絶を受けた。しかし、その後自家骨移植術を追加し、最終的に両端の骨癒合が得られ、現在は歩行、走行など全く機能的問題もなく、また、免疫抑制療法、同種移植の合併症は認めしていない。

2) 関節移植

1996 年、独の Hofmann ら²⁸⁾は、血管柄付き全膝関節同種移植を臨床応用し、現

在まで4例に施行した。症例は全例、人工膝関節では再建不可能な膝重度外傷であった。ドナーは脳死患者であり、大腿骨遠位から脛骨近位までの全膝関節を膝蓋骨を含めた膝進展機構を温存したまま血管柄付きで同種移植を受けた。術後の免疫抑制剤はCS 6mg/kg/週とAza 1mg/kg/週を投与され、全例拒絶反応は抑制された。3例は良好な成績であり、膝の可動性も120度以上で就業やスポーツが可能であった。1例は感染が再燃し、免疫抑制剤を中止せざるを得なかったため移植膝は拒絶され、現在再移植を計画している。

3) 神経移植

神経移植は、神経再生を促すのに重要な役割を果たす Schwann 細胞が移植床から早期に栄養されて生存するため、血管柄付きではなく移植されるのが一般的である。ただし、移植床が悪い場合や長距離の神経長を再建する場合は血管柄付きの方が神経再生は良好であるという結論が得られている。同種移植の場合、神経再生を促すのは移植神経内の Schwann 細胞であるが、軸索はレシピエントの軸索が基底膜内を進展するため神経再生後に免疫抑制剤を投与中止しても再生軸索は温存される。血管柄付きで同種移植を行えば、再生軸索の伸長は良好であるが、免疫抑制剤を中止した後の軸索変化は高度であるという実験結果が報告されている。神経同種移植後一過性に免疫抑制剤を投与した臨床例は、2001年 Mackinnon ら⁵⁰⁾によって7例が報告されている。自家移植では再建不可能な神経欠損例に対して、脳死患者から採

取した末梢神経を7日間5度で保存した後に移植した。移植後CSまたはFK506，Aza，ステロイドを6ヶ月のみ限定して投与したところ，6例で運動機能と知覚が回復したが，1例で移植神経の拒絶が生じ，神経回復が得られなかった。

4) 筋肉移植

現在まで筋肉を同種移植したという臨床報告はない。

6. 手同種移植の臨床応用マニュアル

1) 移植適応

手同種移植を受ける患者(レシピエント)は以下の条件を満たすことが望ましい。

(ア) 年齢 移植時年齢は、内臓器移植と同様に 20～65 歳が適応と考えられる。神経再生を必要とする場合は、年齢は若年者ほど好ましい。小児においては、インフォームド・コンセントの面から、四肢機能回復と生命の危険性との比較は、両親といえどもその決定権は法的問題を生じる可能性があるため、手の同種移植は制限すべきである。

(イ) 切断原因 外傷切断のみが適応である。先天性手奇形、欠損は、血管、神経、筋腱の欠損、異常を伴っている事が多く、移植手の機能的回復が困難と考えられる。悪性腫瘍切除後の手欠損に対しては、移植後の免疫抑制剤投与が悪性腫瘍の再発や新たな腫瘍出現が危惧されるため好ましくない。

(ウ) 切断部位 両前腕切断で手外在筋筋腱移行部より末梢部の切断に最も適応がある。前腕切断の再接着の結果を考慮すると、手内在筋を司る尺骨神経、正中神経の神経再支配が可能であり、橈骨神経を含めた手の知覚回復が得られるからである。片側切断例にも手同種移植の適応はあるが、QOL の向上を考慮すると両側切断の方が望ましい。上腕切断では神経回復が困難で、患者が移植肢の機能に満足できない可能性が高い。指の移植は機能回復は良いが、免疫抑制剤の投与のリスクを考えれば

患者の QOL を改善するまでには至らないと考えられる。また、免疫学的にも移植肢の量が少ない指の移植は、むしろ激しい拒絶反応を引き起こす可能性がある。

(エ) 切断後経過年数と切断端の状態

上肢同種移植で最も機能的適応のある前腕末梢部切断に対する同種移植の機能的予後を左右する因子として、レシピエント側の神経断端と前腕筋の状態が重要である。レシピエント中枢側の筋肉、神経の条件が悪い場合には、神経、腱の端端縫合が不可能で神経移植や腱移行術などの追加手術を必要とすることが、既に報告されている。従って、手切断から手同種移植までの期間は短いほど、また、切断手術の内容が明確になっているほど、手同種移植手術は容易であり、機能的予後も良い。

(オ) 既往歴 免疫抑制剤のリスクを考慮すると、糖尿病や易感染性、悪性腫瘍の既往歴がある患者は禁忌である。また、消化管潰瘍や心筋梗塞、脳血管障害を有する症例は適応を控えるべきである。手同種移植は、免疫抑制剤の連日投与や拒絶反応に対する不安など患者に精神的苦痛を強いる可能性がある。そのため、術前の精神的評価は重要であり、精神疾患の既往症を有する患者は適応を控える。

(カ) 臓器同種移植患者への手同種移植

腎移植などの同種移植患者へ手の同種移植を行う場合は追加免疫抑制療法が不要なため、手同種移植の適応が広いとの意見がある。しかし、本邦における腎移植は同朋間の同種移植が多く、免疫学的寛容導入も容易であり、また、臓器特異性の

問題もあり，腎移植が成功したからといって，同じ免疫抑制療法で手同種移植が成功する確証はなく，不用意に適応を拡大すべきでない．更に，腎移植患者は長期にわたって人工透析治療を受けており，前腕血管の状態は血管吻合には最悪であり，吻合部血栓のため，移植手が壊死に陥る危険性は高いことが予測できる．

- 移植前レシピントチェックリスト -

病歴聴取，理学所見，血圧測定

感染症検査：肝炎ウイルス，梅毒，HIV，ツベルクリン検査，喀痰，胃液，咽頭，

尿検査

血液検査：血液型，血液一般，生化学検査，血清検査（CRP,RA,ASO，抗核抗体，

免疫グロブリン），腫瘍マーカー：AFP，CEA，CA19- 9，CA125 など

組織適合検査：HLA タイピング，リンパ球クロスマッチテスト

内分泌学的検査：耐糖能（FBS,HbA1,HbA1c,OGTT），レニン活性，甲状腺ホルモン

など

生理機能検査：ECG,呼吸機能，心臓超音波検査

画像診断：胸腹部単純 X 線，健側手 MD 法，など

消化管検査：上部消化管内視鏡，便潜血反応，

手断端部評価：X 線，MRI，電気生理学的検査，

精神科検査：内臓器官の移植と違い，死人の手を移植し，その移植した手が常に自分の目に触れることの異常観念を理解し，受け入れられるかの心理学的適応が重要である．また，生涯にわたり，免疫抑制療剤を服用し続け，何回かの拒絶反応の出現に伴う苦痛も了解していなければならない．この心理カウンセリングは期間をあけて，数回は行う必要がある．1回でも患者が移植手術を躊躇した場合には，手術は中止すべきである．

産婦人科検査（女性のみ）

2) ドナー手の選択

手同種移植のドナーは以下の条件を満たすことが望ましい．

（ア）ドナー選択

脳死移植，死体移植，いずれもドナーとしては可能であるが，脳死移植患者からの移植が最も望ましい．移植手の中で最も虚血に弱い組織は筋肉である．手内在筋の虚血再長時間は再接着手術の結果から考えると8時間が限界と予想される．移植手術の準備などを考慮すると心臓死患者からの移植は虚血時間が8時間を越す可能性が高く，手内在筋の機能回復が不良であると考えられる．脳死移植では虚血時間は最短ですむため移植手の機能回復も良好と予想される．生体移植は，祖父,祖母から孫への手移植を希望する例があるが，年齢的な差異や倫理的問題から手術は行わない．一卵性双生児間ではマレーシア例にあるように特殊な状況下でのみ適応があ

る .

(イ) HLA

腎移植を参考にレシピエントの優先順位を決定する . ドナーとレシピエントの HLA タイピングを行い ,Class I 抗原系 A,B の 4locus ,Class II 抗原系は DR の 2locus からまず DR 座を優先して一致させ,次いで A,B 各座の型の一致数が多いレシピエントから順位をつける . その後 ,リンパ球クロスマッチテストを行い ,陰性患者の中から更に優先順位を決定する .

(ウ) 既往歴

肝炎 , HIV , 悪性腫瘍 , 活動性ある全身感染症,膠原病を持つドナーからの移植は禁忌である . 糖尿病 , 高血圧など全身血管の異常が認められるドナーも好ましくない . 手 , 前腕に骨折 , 筋腱,神経損傷などの外傷歴や , 神経麻痺のため手内在筋の筋萎縮がある例はドナーの適応にならない . 先天異常手も適応にならない .

(エ) 性別

免疫学的には男性から女性への移植は Sry (Sex Determine Region Y) 抗原が発現し拒絶反応が加速される可能性がある . Sry に対する拒絶は移植片の種類によって異なると言われており ,四肢同種移植で抗原性を発現するかは不明である .ただし , 手の大きさや構造的特徴を合わすために同一性からの移植が望ましい .

(オ) 年齢

骨格の発達が未成熟なドナーは、成熟に伴い大きさが変化し最終的な状態が想像困難なため適合性の面で考えると好ましくない。上限は骨、関節の退行性変化を考慮すれば 50 歳くらいまでが望ましい。手の使用状況等を考慮すると、できるだけドナーとレシピエントの年齢は近接しているべきである。

(カ) 人種

皮膚の色はできるだけ類似した方が者の満足度も高くなると考えられるため同一人種間の移植が望ましい。免疫学的な問題は異人種間でも特に問題ないと考えられる。

(キ) 血液型

ABO 血液型はドナーとレシピエントで一致しなければならない。但し、Rh 型は免疫反応への関与が少ないため一致させる必要はない。

- ドナーチェックリスト -

病歴，理学所見

感染症検査：肝炎ウイルス，梅毒，HIV，ツベルクリン検査，喀痰，胃液，咽頭，尿検査

血液検査：血液型，血液一般，生化学検査，血清検査（CRP,RA,ASO，抗核抗体，免疫グロブリン），腫瘍マーカー：AFP，CEA，CA19- 9，CA125 など

組織適合検査：HLA タイピング，リンパ球クロスマッチテスト

内分泌学的検査：耐糖能（FBS,HbA1,HbA1c,OGTT）,レニン活性，甲状腺ホルモン
など

生理機能検査：ECG,呼吸機能，心臓超音波検査

画像診断：胸腹部単純 X 線など

移植手の評価：外傷歴，手 X 線，MRI，電気生理学的検査

3) 移植手術

移植手術はドナー，レシピエントの 2 チームに分かれて行う。ドナーはレシピエントの欠損に合わせて皮膚切開，筋腱切離部，正中，尺骨，橈骨神経，橈骨，尺骨動脈，骨切り部を術前から計画し決定しておく。採取中から移植肢の温度を下げ，虚血時間の延長に伴う血液再灌流障害に備える。橈骨動脈から UV 液など組織保存液を灌流する事も考慮される。

レシピエントの手術はドナーと同時に開始する。切断端の皮膚を切除し，縫合する筋腱，血管，神経をあらかじめ同定しておく。骨断端は 1cm 以上骨切除し，骨癒合に有利になるように新鮮化しておく。移植手術は前腕切断再接着手術と同様の手法で行う。まず橈骨，尺骨の骨接合を行う。内固定は骨接合面に圧迫が加わる圧迫プレートが望ましい。筋腱を各々端端縫合する。腱縫合の緊張度は生理的緊張下で

行う。移植肢の虚血時間を短縮するために腱縫合の途中で動脈吻合，皮下静脈吻合を行っても良い。動脈は橈骨，尺骨動脈両者を吻合し，皮下静脈は橈側皮静脈など大口径の静脈を最低4本吻合する。その後，尺骨，正中，橈骨神経を縫合し，皮膚縫合して移植手術を終了する。手術時間はこれまでの移植手術を参考にすると8から12時間が必要と考えられる。

4) 移植後免疫抑制療法

投与する薬剤の選択は術前,術中,術後で異なる。主力で使用する薬剤はFK506とCSである。単剤治療は行わず，主薬剤に加えてステロイド，MP，MZ，AZ，MIZ，ALGから2～3剤を併用投与する。術後は免疫抑制剤の投与は継続するが，漸減が可能かもしれない。詳細については，各施設での特有のプロトコールを作成する。

5) 急性拒絶の診断

急性拒絶の診断は臓器移植の場合と比較すると容易であり，皮膚の赤色変色をもって診断する。皮膚拒絶の開始以前に他組織の拒絶が始まるとはこれまでの実験結果から考えにくい。これまでの手同種移植の臨床でも皮膚拒絶を急性拒絶反応として診断している。急性拒絶を認めればその重症度を判定するために皮膚生検を行う。急性拒絶の重症度は，Grade 0；正常，Grade 1；単核細胞の浸潤，基底細胞の空胞化，Grade 2；基底層上の水泡形成，Grade 3；浮腫，血管炎，壊死，の4段階で診断する。

6) 急性拒絶の治療

これまでの臓器移植症例に従った拒絶反応治療薬を選択する。第一選択薬はステロイドのパルス療法である。DSG を併用投与すると更に有効性が高まる。本法の効果が認められなければ OKT3 療法に切り替える。治療法は、各施設特有のプロトコールを作成する。

7) 移植後のリハビリテーション

移植手の機能回復は患者の満足度を反映するので極めて重要な治療の一環であり、ハンドセラピストの協力が必要である。基本的には前腕再接着術と同じリハビリテーションプログラムで行う。骨接合部の固定性にもよるが、移植後 3 週間は上腕から手までの副子固定を行い、手指の愛護的な可動域訓練を継続する。3 週を過ぎれば副子固定を除去し、スプリント固定とする。尺骨神経の回復があるまで手内在筋は収縮しないので、手指の変形を矯正する目的で特殊なスプリントを処方する。手内在筋はに対する筋萎縮予防の電気刺激は術後 4 週から開始する。6 週以降は手外在筋の強化を目的に徐々に抵抗運動を開始する。手指の機能改善を確認しながら、動的スプリントを装着する。12 週以後は、積極的に労働活動に使用したり、移植手の機能改善を目的に正中、尺骨神経の知覚の改善を促すように知覚再教育を行う。動的スプリントは必要に応じて継続する。

8) 術後合併症の治療

術後の最も頻度の高い合併症は感染症と考えられる。感染部位は、肺、尿路、手術創が高率で敗血症に移行する可能性がある。感染症は移植早期においては細菌感染が圧倒的に多いと考えられ、抗生物質の投与など一般感染症と同様に治療する。移植後しばらくすると、免疫不全状態からウイルスや真菌による日和見感染が問題となる。サイトメガロウイルスは血清学的に診断され、ガンシクロビルやガンマグロブリンを投与する。EB ウイルスは悪性リンパ腫の原因ともなるので免疫抑制剤の減量が不可能ならば移植手の再切断も考量される。真菌感染にはカンジダ、クリプトコッカス、アスペルギルス、ムコールが問題視されるが、その診断はいずれも困難である。治療はアンホテリシン B が最も効果的であるが腎毒性に注意が必要である。その他の移植後合併症としては、肝障害、腎障害、高血圧、貧血、高脂血症、糖尿病があり個々に対応してゆかねばならない。最も重篤な合併症は悪性腫瘍の発生である。欧米では皮膚がんや悪性リンパ腫の報告が多い。

9) 心理カウンセリング

患者は数度にわたる拒絶反応や長期間の運動機能回復訓練の上に、移植した手が他人の手であることに対する心理的葛藤が当然起こることが予測される。治療スタッフとして同種移植専門のカウンセラーの参加が必要である。

8. 参考文献

1. Arai K, Hotokebuchi T, Miyahara H, Mohtai M, Kitadai HK, Sugioka Y, Kaibara N. Successful long-term storage of rat limbs. The use of simple immersion in Euro-Collins solution. *Int Orthop*. 1993 Dec;17(6):389-96
2. Arai K, Hotokebuchi T, Miyahara H, Arita C, Mohtai M, Sugioka Y, Kaibara N. Limb allografts in rats immunosuppressed with FK506. I. Reversal of rejection and indefinite survival. *Transplantation*. 1989 Nov;48(5):782-6.
3. Ayhan S, Tugay C, Porvasnik S, Crownover R, Siemionow M. Effect of low-dose donor radiation on acute rejection of composite limb allografts. *Transplant Proc*. 2000 May;32(3):588-90.
4. Benhaim P, Anthony JP, Lin LY, McCalmont TH, Mathes SJ. A long-term study of allogeneic rat hindlimb transplants immunosuppressed with RS-61443. *Transplantation*. 1993 Oct;56(4):911-7.
5. Black KS, Hewitt CW, Fraser LA, Osborne JG, Achauer BM, Martin DC, Furnas DW. Cosmas and Damian in the laboratory. *N Engl J Med*. 1982 Feb 11;306(6):368-9.
6. Borel JF, Kis ZL. The discovery and development of cyclosporine (Sandimmune). *Transplant Proc*. 1991 Apr;23(2):1867-74.
7. Bourget JL, Mathes DW, Nielsen GP, Randolph MA, Tanabe YN, Ferrara VR, Wu A, Arn S, Sachs DH, Lee WP. Tolerance to musculoskeletal allografts with transient lymphocyte chimerism in miniature swine. *Transplantation*. 2001 Apr 15;71(7):851-6.
8. Buttemeyer R, Jones NF, Min Z, Rao U. Rejection of the component tissues of limb allografts in rats immunosuppressed with FK-506 and cyclosporine. *Plast Reconstr Surg*. 1996 Jan;97(1):139-48; discussion 149-51.
9. Buttemeyer R, Jones NF, Vogt P, Steinau HU. [Current status of experimental transplantation of allogeneic extremities] *Chirurg*. 1993 Nov;64(11):907-12.
10. Carrel A. Landmark article, Nov 14, 1908: Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs. By Alexis Carrel. *JAMA*. 1983 Aug 19;250(7):944-53.
11. Daniel RK, Egerszegi EP, Samulack DD, Skanes SE, Dykes RW, Rennie WR. Tissue transplants in primates for upper extremity reconstruction: a preliminary report. *J Hand Surg [Am]*. 1986 Jan;11(1):1-8.
12. Deiler S, Stock W. [Allogenic hand transplantation. A case report of the first 6 months] *Unfallchirurg*. 1999 Sep;102(9):749-50.
13. Doi K, Kawai S, Shigetomi M. Congenital pseudoarthrosis of tibia treated with vascularized bone allograft. *Lancet*. 1996;347(9006):970-971.
14. Doi K. Homotransplantation of limbs in rats. A preliminary report on and experimental study with immunosuppressive drugs. *Plast Reconstr Surg*. 1978 May;64(5):613-621.

15. Dubernard JM, Owen E, Lefrancois N, Petruzzo P, Martin X, Dawahra M, Jullien D, Kanitakis J, Frances C, Preville X, Gebuhrer L, Hakim N, Lanzetta M, Kapila H, Herzberg G, Revillard JP. First human hand transplantation. Case report. *Transpl Int*. 2000;13 Suppl 1:S521-4.
16. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, Martin X, Guigal V, Dawahra M, Pasticier G, Mongin-Long D, Kopp C, Ostapetz A, Lanzetta M, Kapila H, Hakim N. [The first transplantation of a hand in humans. Early results] *Chirurgie*. 1999 Sep;124(4):358-65; discussion 365-7.
17. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, Lanzetta M, Martin X, Kapila H, Dawahra M, Hakim NS. Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet*. 1999 Apr 17;353(9161):1315-20.
18. Fealy MJ, Umansky WS, Bickel KD, Nino JJ, Morris RE, Press BH. Efficacy of rapamycin and FK 506 in prolonging rat hind limb allograft survival. *Ann Surg*. 1994 Jan;219(1):88-93.
19. Foster RD, Ascher NL, McCalmont TH, Neipp M, Anthony JP, Mathes SJ. Mixed allogeneic chimerism as a reliable model for composite tissue allograft tolerance induction across major and minor histocompatibility barriers. *Transplantation*. 2001 Sep 15;72(5):791-7.
20. Foster RD, Fan L, Neipp M, Kaufman C, McCalmont T, Ascher N, Ildstad S, Anthony JP, Neipp M. Donor-specific tolerance induction in composite tissue allografts [corrected; erratum to be published] *Am J Surg*. 1998 Nov;176(5):418-21.
21. Francois CG, Breidenbach WC, Maldonado C, Kakoulidis TP, Hodges A, Dubernard JM, Owen E, Pei G, Ren X, Barker JH. Hand transplantation: comparisons and observations of the first four clinical cases. *Microsurgery*. 2000;20(8):360-71.
22. Fritz WD, Swartz WM, Rose S, Futrell JW, Klein E. Limb allografts in rats immunosuppressed with cyclosporin A. *Ann Surg*. 1984 Feb;199(2):211-5.
23. Goldwyn RM, Beach PM, Feldman D, Wilson RE. Canine limb homotransplantation. *Plast Reconstr Surg*. 1966 Mar;37(3):184-95.
24. Goto T, Kino T, Hatanaka H, Nishiyama M, Okuhara M, Kohsaka M, Aoki H, Imanaka H. Discovery of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant Proc*. 1987 Oct;19(5 Suppl 6):4-8.
25. Guzman-Stein G, Shons AR. Functional recovery in the rat limb transplant model: a preliminary study. *Transplant Proc*. 1987 Feb;19(1 Pt 2):1115-7.
26. Hatrick NC, Tonkin MA. Hand transplantation: a current perspective. *ANZ J Surg*. 2001 Apr;71(4):245-51.
27. Hewitt CW, Puglisi RN, Black KS. Current state of composite tissue and limb allo-transplantation: do present data justify clinical application? *Transplant Proc*. 1995 Feb;27(1):1414-5.

28. Hofmann GO, Kirschner MH. Clinical experience in allogeneic vascularized bone and joint allografting. *Microsurgery*. 2000;20(8):375-83.
29. Hotokebuchi T. [Experimental composite tissue allograft] *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. 1989 Aug;63(8):889-98.
30. Hotokebuchi T, Arai K, Takagishi K, Arita C, Sugioka Y, Kaibara N. Limb allografts in rats immunosuppressed with cyclosporine: as a whole-joint allograft. *Plast Reconstr Surg*. 1989 Jun;83(6):1027-36; discussion 1037-8.
31. Hovius SE, Stevens HP, van Nierop PW, Rating W, van Strik R, van der Meulen JC. Allogeneic transplantation of the radial side of the hand in the rhesus monkey: I. Technical aspects. *Plast Reconstr Surg*. 1992 Apr;89(4):700-9.
32. Inceoglu S, Siemionow M, Chick L, Craven CM, Lister GD. The effect of combined immunosuppression with systemic low-dose cyclosporin and topical fluocinolone acetonide on the survival of rat hind-limb allografts. *Ann Plast Surg*. 1994 Jul;33(1):57-65.
33. Iwasaki N, Gohda T, Yoshioka C, Murakami M, Inobe M, Minami A, Uede T. Feasibility of immunosuppression in composite tissue allografts by systemic administration of CTLA4Ig. *Transplantation*. 2002 Feb 15;73(3):334-40.
34. Iwasaki N, Gohda T, Itoga H, Minami A, Kaneda K. Effects of major histocompatibility complex matching on graft survival in allogeneic rat limb transplantation. *J Hand Surg [Am]*. 2001 May;26(3):540-5.
35. Kanitakis J, Jullien D, Petruzzo P, Frances C, Claudy A, Revillard J, Dubernard J. Immunohistologic studies of the skin of human hand allografts: our experience with two patients. *Transplant Proc*. 2001 Feb-Mar;33(1-2):1722.
36. Kanitakis J, Jullien D, Claudy A, Revillard JP, Dubernard JM. Microchimerism in a human hand allograft. *Lancet*. 1999 Nov 20;354(9192):1820-1.
37. Kann BR, Hewitt CW. Composite tissue (hand) allotransplantation: are we ready? *Plast Reconstr Surg*. 2001 Apr 1;107(4):1060-5.
38. Kann BR, Furnas DW, Hewitt CW. Past, present, and future research in the field of composite tissue allotransplantation. *Microsurgery*. 2000;20(8):393-9.
39. Kim SK, Aziz S, Oyer P, Hentz VR. Use of cyclosporin A in allotransplantation of rat limbs. *Ann Plast Surg*. 1984 Mar;12(3):249-55.
40. Kuroki H, Ikuta Y. Nerve regeneration of vascularized rat limb allograft and functional recovery of long-term graft survivals treated by short course of FK 506 or cyclosporine. *Transplant Proc*. 1995 Feb;27(1):348-50.
41. Kuroki H, Bean MA, Ikuta Y, Akiyama M, Burgess EM. Effect of FK 506 and donor-specific blood transfusion on the rat composite tissue limb allograft and the mechanism of long-term graft survival. *Transplant Proc*. 1993 Feb;25(1 Pt 1):658-61.

42. Kuroki H, Ishida O, Daisaku H, Fukuhara K, Hatano E, Murakami T, Ikuta Y, Matsumoto AK, Akiyama M. Morphological and immunological analysis of rats with long-term-surviving limb allografts induced by a short course of FK 506 or cyclosporine. *Transplant Proc.* 1991 Feb;23(1 Pt 1):516-20.
43. Lapchinsky AG, Eingorn AG, Uratkov EF. Homotransplantation of extremities in tolerant dogs observed up to seven years. *Transplant Proc.* 1973 Mar;5(1):773-9.
44. Lee WP. Composite tissue transplantation: more science and patience needed. *Plast Reconstr Surg.* 2001 Apr 1;107(4):1066-70.
45. Lee WP, Rubin JP, Bourget JL, Cober SR, Randolph MA, Nielsen GP, Ierino FL, Sachs DH. Tolerance to limb tissue allografts between swine matched for major histocompatibility complex antigens. *Plast Reconstr Surg.* 2001 May;107(6):1482-90; discussion 1491-2.
46. Lee WP, Butler PE, Randolph MA, Yaremchuk MJ. Donor modification leads to prolonged survival of limb allografts. *Plast Reconstr Surg.* 2001 Oct;108(5):1235-41.
47. Lee WP, Mathes DW. Hand transplantation: pertinent data and future outlook. *J Hand Surg [Am].* 1999 Sep;24(5):906-13.
48. Lee WP, Randolph MA, Weiland AJ, Yaremchuk MJ. Prolonged survival of vascularized limb tissue allografts by donor irradiation. *J Surg Res.* 1995 Nov;59(5):578-88.
49. Lee WP, Yaremchuk MJ, Pan YC, Randolph MA, Tan CM, Weiland AJ. Relative antigenicity of components of a vascularized limb allograft. *Plast Reconstr Surg.* 1991 Mar;87(3):401-11.
50. Mackinnon SE, Doolabh VB, Novak CB, Trulock EP. Clinical outcome following nerve allograft transplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2001 May;107(6):1419-29.
51. Muramatsu K, Doi K, Shigetomi M, Kido K, Kawai S. A new immunosuppressant, FTY720, prolongs limb allograft survival in rats. *Ann Plast Surg.* 1998 Feb;40(2):160-5.
52. Muramatsu K, Doi K, Kawai S. Limb allotransplantation in rats: combined immunosuppression by FK-506 and 15-deoxyspergualin. *J Hand Surg [Am].* 1999 May;24(3):586-93.
53. Muramatsu K, Doi K, Akino T, Shigetomi M, Kawai S. Longer survival of rat limb allograft. Combined immunosuppression of FK-506 and 15-deoxyspergualin. *Acta Orthop Scand.* 1997 Dec;68(6):581-5.
54. Murray JE. On the antigenicity of immediately vascularized composite homografts. *Plast Reconstr Surg.* 1973 Jul;52(1):78.
55. Ozer K, Siemionow M. Combination of anti-ICAM-1 and anti-LFA-1 monoclonal antibody therapy prolongs allograft survival in rat hind-limb transplants. *J Reconstr Microsurg.* 2001 Oct;17(7):511-7; discussion 518.

56. Pho RW, Liew LP, Adani R. Experimental transplantation of limbs. *Ann Acad Med Singapore*. 1991 Nov;20(6):777-83.
57. Piza H. [Transplantation of hands in Innsbruck] *Wien Klin Wochenschr*. 2000 Jul 7;112(13):563-5.
58. Poole M, Bowen JE, Batchelor JR. Prolonged survival of rat leg allografts due to immunological enhancement. *Transplantation*. 1976 Aug;22(2):108-11.
59. Press BH, Sibley RK, Shons AR. Limb allotransplantation in the rat: extended survival and return of nerve function with continuous cyclosporin/prednisone immunosuppression. *Ann Plast Surg*. 1986 Apr;16(4):313-21.
60. Stark GB, Swartz WM, Narayanan K, Moller AR. Hand transplantation in baboons. *Transplant Proc*. 1987 Oct;19(5):3968-71.
61. Tamai S. Reflections on human hand allografts. *J Orthop Sci*. 1999;4(5):325-7.
62. Tsuchida Y, Usui M, Naitoh T, Takahashi T, Murakami M, Uede T. Limb allografts in rats treated with anti-ICAM-1 and anti-LFA-1 monoclonal antibodies. *J Reconstr Microsurg*. 1997 Feb;13(2):107-10.
63. Tung TH, Mohanakumar T, Mackinnon SE. Development of a mouse model for heterotopic limb and composite-tissue transplantation. *J Reconstr Microsurg*. 2001 May;17(4):267-73.
64. Ustuner ET, Majzoub RK, Ren X, Edelstein J, Maldonado C, Perez-Abadia G, Breidenbach WC, Barker JH. Swine composite tissue allotransplant model for preclinical hand transplant studies. *Microsurgery*. 2000;20(8):400-6.
65. 上羽康夫 手 その機能と解剖 金芳堂 1995