

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
剣持 敬、丸山通広、浅野武秀	●特集 21世紀の新しい外科治療 移植 膵臓・膵島	現代医療	36	97-102	2004
Maruyama M, Kenmochi T, Sakamoto K, Arita S, Iwashita C, Kashiwabara H	simplified method for cryopreservation of islets using hydroxyethyl starch and dimethyl sulfoxide as	Transplant Proc	36	1133-1134	2004
Maruyama M, Kenmochi T, Asano T, Saigo K, Miyauchi H, Miura F, Ochiai T	Laparoscopic distal pancreatectomy as the total biopsy of the pancreas: tool of minimally invasive	Hepatobiliary Pancreat Surg	11	290-292	2004
剣持 敬、丸山通広、西村元伸、浅野武秀	1型糖尿病に対する膵島移植	看護技術	50	1-4	2004
剣持 敬、丸山通広、西村元伸、浅野武秀	1型糖尿病における膵ラ氏島移植の現状と将来	Diabetes Frontier	5	679-684	2004
剣持 敬、丸山通広、西郷健一、岩下力、大月和宣、渡邊里美、浅野武秀	わが国における臨床膵島移植の新しい展開と将来展望	再生医療	3	69-76	2004
剣持 敬、浅野武秀、丸山通広、大月和宣、岩下力、渡邊里美、西郷健一、宮内英聡、白鳥 享、落	当施設の献腎摘出方法	Organ Biology	In press	In press	2005
剣持 敬、浅野武秀、丸山通広、他	臨床に向けた膵島保存の現状	Organ Biology	In press	In press	2005
剣持 敬、浅野武秀、丸山通広、他	生体膵・腎同時移植の現状と将来	日外会誌	In press	In press	2005
H.Noguchi, M.Matsumshita, T.Okitsu, S.Matsumoto, et al	A Novel Cell-permeable peptide allows successful allogenic islet transplantation in mice	Nature Medicine	10	305-309	2004
S.Matsumoto, T.Okitsu, Y.Iwanaga, H.Noguchi,	Insulin independence after living donor distal pancreatectomy and islet	Lancet	In press	In press	2005
S.Matsumoto, K.Tanaka, D.M.Strong, J.A.Reems	Efficacy of human islet isolation from the tail section of pancreas for the possibility of living donor islet	Transplantation	78	839-843	2004
G.Zhang, S.Matsumoto, S.H.Hyon, S.Qualley, J.Reems.	Polyphenol, an extract of green tea, increases culture recovery rates of islets isolated from non-human primate pancreata and	Cell Transplant	13	145-152	2004

H.Noguchi, S.Matsumoto et al.	PDX-1 protein is internalized by lipid raft-dependent macropinocytosis.	Cell Transplant	In press	In press	2005
M.Narushima, T.Okitsu, A.Miki, S.Matsumoto,	Adenovirus mediated gene transduction of primarily isolated mouse islets.	ASAIO J	50	586-590	2004
S.Matsumoto, K Tanaka.	Pancreatic islet cell transplantation using non-heart-beating-donors	J Hepato-Biliary-Pancreatic	In press	In press	2005
S.Matsumoto, G.Zhang, S.Qualley, J.Clever, Y.Tombrello, D.M.Strong,J.Reems	The effect of the two-layer (University of Wisconsin solution/Perfluorochemical) method on clinical grade pancreata prior to islet isolation and transplantation.	Transplant proc	36	1037-1039	2004
S.Matsumoto, G.Zhang, S.Qualley, J.Clever,	Analysis of donor factors affecting human islet isolation with current isolation	Transplant proc	36	1034-1036	2004
S.Matsumoto, T.Okitsu, Y.Iwanaga	Analysis large scale nonhuman primate islet	Transplant proc	In press	In press	In press
S.Matsumoto,	Clinical application of perfluorocarbons for organ preservation.	Artificial Cells, Blood Substitutes, and	33	75-82	2005
興津輝、松本慎一、 岩永康裕、野口洋文 など	臨床膵島移植のための膵島分離技術	再生医療	3	81-89	2004
野口洋文、興津輝、 岩永康裕、永田英生、 米川幸秀、松本慎一	PDX-1タンパク導入システムによる膵島再生への効果	再生医療	In press	In press	In press
松本慎一	Islet Cell Transplantation	内分泌・糖尿病科	In press	In press	In press
山田祐一郎、松本慎一、 興津輝、岩永康裕、 野口洋文、米川幸秀、 永田英生ら	心停止ドナーからの膵島移植によってインスリン離脱した1型糖尿病の1症例	糖尿病	47	945-950	2004
松本慎一	1型糖尿病患者に対する膵島移植の現状—国内初の膵島移植	循環plus	4	11-12	2004
松本慎一	膵島移植とは	肥満と糖尿病	3	982-984	2004
松本慎一	重症糖尿病治療としての膵島移植	診療と新薬	41	891	2004
松本慎一、田中紘一	生体膵島移植	医学のあゆみ	In press	In press	In press

刊行成果（単行書、雑誌）別刷

移植

膵臓・膵島移植

剣持 敬^{1)*}, 丸山 通広¹⁾, 浅野 武秀²⁾

1) 国立佐倉病院 外科 (*医長)

2) 千葉県がんセンター 消化器外科 (部長)

はじめに

移植医療は臓器不全に対する臓器置換根治療法として20世紀初頭に立ち上がり、20世紀後半には本格的に臨床応用され、定着してきた。現在、腎臓移植、肝臓移植、心臓移植は、重症腎不全、肝不全、心不全に対する究極の根治療法として確立されている。しかし、倫理的問題、ドナー不足、免疫抑制剤による副作用、医療費など多くの問題点を抱えていることも事実である。移植医療の21世紀における発展の方向は、これらの問題点を解決する方向で進めるべきであると考えられる。臓器移植および組織移植は、広義の再生医療の範疇に入り、不全に陥った臓器・組織を自己以外の臓器・組織で再生させるものである。「自己以外」が移植医療の本質であるが、同時に前述した問題点を生み出している。したがって、自己細胞、自己組織よりの再生医療が、移植医療に代わる21世紀の新しい医療として発展すべき方向であると考えられる。

膵臓移植¹⁾は、インスリン依存型糖尿病に対する根治療法として欧米においては定着しており、我が国でも脳死ドナーからの膵臓移植が行

われている¹⁾。移植技術の向上、免疫抑制剤の進歩などに伴い、現在膵臓移植の成績は腎臓移植、肝臓移植などの成績と同等であり、安全性もほぼ確立しているといっている²⁾。一方、膵島移植³⁾は、安全性の高い、低侵襲の根治療法である。長くその成績は不良であり実験的医療の感が強かった³⁾が、近年欧米において成績が向上しており、医療としての現実性がみえてきた⁴⁾。我が国でも、膵・膵島移植研究会ワーキンググループの数年にわたる活動の成果として、2003年度中の膵島移植開始が見込まれており、今後の成績が期待される。

本稿では、20世紀の実績をもとに、21世紀の外科治療としての膵臓および膵島移植がどのように展開していくべきか考察したい。

膵臓・膵島移植の歴史と現状

1. 膵臓移植

膵臓移植は、1966年米国において最初の臨床例が施行された⁵⁾。当時は、拒絶反応に加えて移植手技に起因する合併症のため移植膵が廃絶する例が多く⁶⁾、移植後血栓症予防、膵液ドレナー

注) 用語解説参照

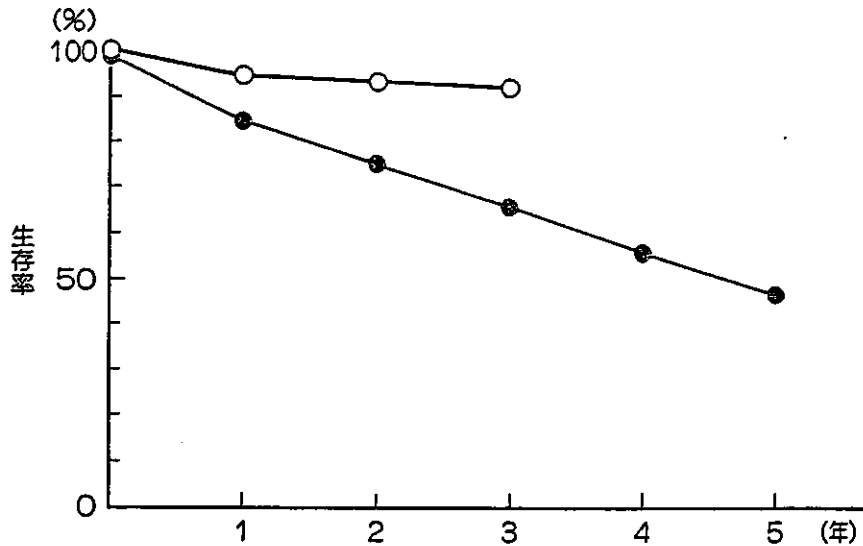


図 1. 我が国の糖尿病腎症 1983 年以降透析導入患者と 1997~2001 年米国膵腎同時移植患者の予後

- : 我が国の糖尿病腎症 1983 年以降透析導入患者 (n=117,389)
- : 1997~2001 年米国膵腎同時移植患者 (n=3,891)

ジ法の実験的・臨床的研究が多数実施されている。臨床例が急増し、成績が飛躍的に向上したのは 1980 年代に入ってからであり、他の臓器移植と同様 cyclosporin (CsA) が登場したためである。その後ミネソタ大学などの先進施設が世界をリードし、2000 年 10 月までの症例数は 16,000 例を超えている²⁾。

膵臓移植は、膵腎同時移植 (SPK)、腎移植後膵臓移植 (PAK)、膵臓単独移植 (PTA) の三つに分類されるが、全症例の約 85% は SPK である。また PAK は 10% を占める。すなわち、膵臓移植は腎臓と同時性または異時性に行われることがほとんど (95%) である。その成績をみても、1994~1998 年に米国で行われた膵臓移植例の 1 年生着率は、SPK が 83% と、PAK の 71%、PTA の 64% に比較して良好である²⁾。これら世界の現状よりいえることは、膵臓移植は糖尿病の根治療法というより、(糖尿病)腎不全の根治療法としてきわめて有効であるという事実である。我が国の透析導入原因疾患の 1 位を占める糖尿

病腎症は、透析導入後の 5 年生存率が 49.8% ときわめて予後不良である²⁾。SPK の 3 年生存率が 90% 以上であることより、膵臓移植はそのほとんどが SPK として施行されており、糖尿病腎不全の救命医療として位置付けられる (図 1)。一方、腎不全を伴わない 1 型糖尿病に施行される PTA は、厳密な内科治療に抵抗性で、低血糖発作や合併症の進行などにより著しく QOL が低下している場合に行われるものであり、真の糖尿病根治療法といえる。当初は生着率が低かったが、最近では 1 年生着率が 78% と SPK とほぼ同等の成績になった。この最も大きな要因は、最近の免疫抑制法の向上である。PTA では拒絶反応の診断が困難であり、成績向上のためには拒絶反応を完全に抑制する免疫抑制法が望まれる。calcineurin inhibitor として tacrolimus (FK) が登場したこと、腸管からの安定した吸収を可能とした CsA 製剤である Neoral[®] が開発されたこと、代謝拮抗薬として従来 of azathioprine に比較してより強力な

表 1. 我が国の膵臓移植症例(臓器移植法実施後)

症 例	1	2	3	4	5	6	7 ^{*1}	8	9	10
移植実施日	H12.4.25	H13.1.8	H13.1.21	H13.7.26	H13.8.17	H13.11.3	H13.12.29	H14.1.2	H14.8.30	H14.11.14
ドナー年齢・性	50代・女	30代・男	50代・女	10代・女	40代・男	20代・女	30代・女	40代・男	30代・女	30代・男
レシピエント年齢・性	30代・男	30代・男	30代・男	40代・男	30代・女	20代・女	30代・女	30代・女	30代・男	30代・女
透析期間(年)	4	5	5	2	7	3	2	1, KTx	11	6
インスリン歴(年)	17	23	25	22	27	20	17	21	27	29
待機日数	200	458	389	639	685	764	156	395	975	1,139
術 式	SPK/BD	SPK/BD	SPK/BD	SPK/ED	SPK/ED	SPK/ED	SPK/BD	SPK/BD	SPK/BD	SPK/ED
免疫抑制療法	F/M/P	CsA/M/P	CsA/M/P	F/M/P	F/M/P	F/M/P	F/M/P	F/M/P	F/M/P	F/M/P
インスリン離脱日数	42	なし	83	12	103	0	30	200	0	0
膵生着	生着中	廃絶 ^{**}	生着中	生着中	生着中	生着中	生着中	生着中	生着中	生着中

SPK: 膵腎同時移植, PAK: 腎移植後膵移植, BD: 膀胱ドレナージ, ED: 腸管ドレナージ, KTx: 腎移植, F: tacrolimus, CsA: cyclosporin A, M: ミコフェノール酸モフェチル(MMF), P: ステロイド.

*1: 心停止ドナーからの移植, *2: 静脈血栓症にて移植膵摘出

(本データは膵臓移植実務者委員会提供)

mycophenolate mofetil(MMF, Cellcept[®])が開発されたことが大きい。また、膵臓移植においては、移植後初期の autoimmunity(自己免疫反応)の回避のため ALG, OKT3 などが使用されている。最近では、抗 CD25 抗体である daclizumab(Zenapax[®]), basiliximab(Simulect[®])が開発され、膵臓移植のさらなる成績向上に寄与する可能性がある。

一方我が国では、1984年筑波大学で脳死 SPK が行われた⁸⁾が、その後は心停止ドナーからの膵腎同時移植が主流となり1993年までに東京女子医科大学を中心に14例が行われた。我が国の脳死下臓器移植に関する議論、法整備のため一時中断を余儀なくされたが、2002年4月に大阪大学において臓器移植法実施後初めての脳死 SPK が行われた⁹⁾。以後現在までに10例の膵臓移植(SPK9例, PAK1例)が行われている(表1)。我が国の膵臓移植の特徴として、いわゆる marginal donor(高齢、長期死線期、昇圧剤投与など)の頻度が高いことが挙げられる。これを反映してか、10例中5例が移植後のインス

リン離脱に30日以上要している。さらに、今後の長期の膵機能(内分泌機能)の維持への影響も心配される。しかし、その成績は、1例を除き移植後8ヵ月~3年3ヵ月経過して生着中ときわめて良好である。我が国における膵臓移植実施の際には、実施認定施設の実務者が中心となる実務者委員会が支援する体制となっており¹⁾、移植後の経過や問題点についても常に全国チームとして情報交換し、全国レベルでのカンファレンスが行われている。このシステムの構築が、欧米に比較して限られた症例数でも良好な成績を得ている結果につながったと考えられる。

2. 膵島移植

膵島移植の歴史は古く、1894年にはヒツジ膵を用いた異種移植が行われているが、臨床同種膵島移植は1974年ミネソタ大学により行われた¹⁰⁾。1988年に Ricordi らにより自動膵島分離装置が開発された¹¹⁾のを契機に、1990年代に臨床膵島移植症例数が増加している。しかし、2000年までの世界の症例数は493例と他の臓器移植数に比較して少なく、限られた施設にて行われ

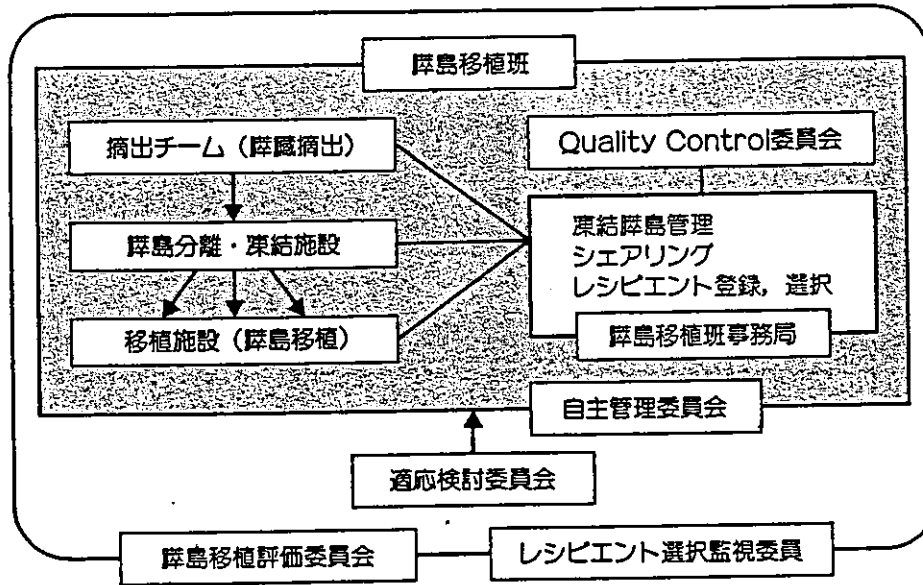


図 2. 我が国における膵島移植実施体制

(膵・膵島移植研究会ワーキンググループ「膵島移植班」2002年5月)

る実験的医療であった¹²⁾。その大きな理由は、移植成績(生着率)の低さであった。1990～1999年に1型糖尿病患者に対し行われた同種膵島移植後の1年インスリン離脱率は、11%に過ぎなかった¹²⁾。2000年カナダのアルバータ大学が考案したEdmonton protocolによりきわめて高いインスリン離脱率が報告され¹³⁾、膵島移植の状況は一変した。初期に行った7例全例にインスリン離脱が得られたというセンセーショナルな結果であった。以後同大学では症例を重ね、2003年3月には50例に達している。そのうちEdmonton protocolに従って行われた17例の移植後1年、2年の累積インスリン離脱率は、それぞれ81.6%、53.0%と良好であり、膵臓単独移植に匹敵するものである¹⁴⁾。Edmonton protocolの好成績のポイントは、①十分量の新鮮膵島を分離後速やかに移植する、②インスリン離脱が得られなければ再移植を行う、③腎不全を伴わない1型糖尿病を対象とする、④ステロイドを用いない免疫抑制法を行う、などが挙げられる。とくに注目すべきは免疫抑制法である。

膵島への毒性を有するステロイドは使用せず、tacrolimusも低量に抑えている。またsirolimus (Rapamune®)はT細胞内シグナル伝達経路の中でRAS/MAPK系をブロックすることが知られているが、筆者らの研究においても膵島の拒絶にはCa/CN系より、RAS/MAPK系が強く関与しているデータが得られている。現在Edmonton protocolは世界各国で追試されており、膵島移植医療のスタンダードといえる。

一方我が国では、1996年臨床膵島移植実施を目的として、膵・膵島移植研究会ワーキンググループ「膵島移植班」(事務局：国立佐倉病院外科)を組織し、全国統一チームとして臨床実施準備を進めており、医学的検討、実施体制作り、レシピエント適応検討・登録などを行ってきた。膵島移植班では、ネットワーク内にQuality Control委員会、自主管理委員会、適応検討委員会、膵島移植評価委員会を設置し、公平・公正に移植を遂行するシステムを構築した(図2)。膵島移植は、その性格から日本組織移植学会のガイドライン^{15,16)}に沿い、組織移植の範疇で

表 2. 我が国の膵島移植適応基準

膵島移植適応基準	
1. 適 応	1) 内因性インスリンが著しく低下し、インスリン治療を必要とする。 2) 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。 3) 原則として75歳以下。 4) 膵臓移植、膵島移植につき説明し、膵島移植に関して、本人、家族、主治医の同意が得られている。
2. 禁 忌	1) 重度の心疾患、肝疾患(心移植または肝移植と同時に行う場合には考慮する)。 2) アルコール中毒。 3) 感染症。 4) 悪性腫瘍(5年以内に既往がないこと)。 5) 重症肥満。 6) 未処置の網膜症。 7) その他移植に適さないもの。

行っていくこととなった。そして、2002年に膵島移植実施マニュアルを完成させた¹⁷⁾。その後、厚生労働省、日本組織移植学会、日本臓器移植ネットワークなどとの調整を行い、現在我が国の膵島移植実施体制が完成した。

提供者(ドナー)は心停止ドナーが主になるが、脳死ドナーでも脳死下臓器摘出後に家族の承諾を得て行うことが可能である。膵臓の保存は、米国でのヒト膵島分離に有効性が確認されており¹⁸⁾、神戸大学2層法を用いることを原則とする。

膵島移植の適応基準は、我が国の脳死膵臓移植の適応基準¹⁹⁾、Edmonton protocolを参考にして表2に示すような適応とした。適応基準を満たす希望者は、膵島移植班内の適応検討委員会にて適応が決定されるが、とくに審査の対象となるのは内因性インスリンの枯渇の証明、血糖の不安定性であり、高感度C-peptide値が0.1 ng/mL未満であることが重要視されている。

膵島移植の時期は、同血液型の新鮮膵島と凍結膵島を合わせて少なくとも9,000 IEQ/kg体

重が確保された場合に登録患者よりレシピエントを選択し、実施される。

免疫抑制法は臨床的有効性から考えて、当初はEdmonton protocolを実行すべきと考えている。最近、ヨーロッパの多施設共同研究(Swiss-French GRAGIL consortium)において、Certican[®]、Neoral[®]、Simulect[®]による免疫抑制法のtrialもなされており、新しい免疫抑制法の出現も期待される。

21世紀の膵臓・膵島移植の展開

SPKは、末期腎不全を伴った糖尿病腎症の現段階で唯一の救命治療法として位置付けられる。年々増加している糖尿病に起因する腎不全患者数を考慮すれば、今後の課題は何といても症例数の増加にある。深刻なドナー不足は我が国の臓器移植の抱える大問題であり、すでに種々のアプローチによるドナーアクションプログラムも実施されている²⁰⁾。また、SPKを救命手段と捉えるならば、生体膵臓移植の導入は十分意義のあることと考える²¹⁾。

一方、膵島移植が本格的に臨床応用されてきたのはここ数年のことであり、21世紀にその真価が問われることになる。膵島移植は安全性が高く、侵襲が少ない、繰り返し移植が可能、凍結保存が可能などの多くの利点を有する。また、SPKと異なり腎不全に至る前に膵島移植を行えば、QOLの改善、合併症の進行阻止が可能であり、真の糖尿病根治療法になり得る。しかし、欧米とくに我が国での最大の問題点は、膵臓移植と同様に深刻なドナー不足にある。この点の解決法として、臓器移植同様ドナーアクションプログラム実施によるドナー数の増加、生体膵島移植の導入が挙げられる。しかし、膵島移植は細胞療法の一つであり、遺伝子工学的手法を用いて膵島細胞を増殖させることや異種移植の臨床応用も、近未来的には実現可能であると考えられる。究極的には、膵臓幹細胞、末梢血、骨髄幹細胞などの自己細胞を取り出してβ細胞へ分化させて体内に戻す *ex vivo* 再生医療や、肝、膵など体内の臓器に局所的に遺伝子導入を行ってβ細胞を誘導する *in vivo* 再生医療を実現することにより、ドナー不足のみならず免疫抑制剤の問題や倫理的問題を一気に解決できる。β細胞再生医療は、欧米や我が国において多くの基礎研究が進んでおり、膵島移植の臨床応用に伴い急速に臨床応用される可能性もあり、21世紀前半での臨床実現が期待される。

文 献

- 1) 伊藤壽記ほか：膵臓(膵腎同時)移植のわが国における経験. 移植 38 : 116, 2003.
- 2) International Pancreas Transplant Registry, Annual Reports, 2001 Year-End Update. (<http://www.iptr.umn.edu/annualreports.htm>)
- 3) Islet Transplant Registry, Newsletter #9, Vol 8, 2001. (www.med.uni-giessen.de/itr/)
- 4) Shapiro AM *et al* : Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med 343 : 230, 2000.
- 5) Kelly WD *et al* : Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. Surgery 61 : 827, 1967.
- 6) Surterland DER *et al* : Minnesota experience with 85 pancreas transplants between 1978 and 1983. World J Surg 8 : 244, 1984.
- 7) 日本透析医学会編：わが国の慢性透析療法の現況, 2001年12月31日現在.
- 8) 深尾 立ほか：同種膵腎同時移植の1例. 移植 21 : 331, 1986.
- 9) 伊藤壽記ほか：臓器移植法実施後に施行された脳死下膵腎同時移植の1症例. 移植 36 : 174, 2001.
- 10) Najarian JS *et al* : Human islet transplantation: a preliminary report. Transplant Proc 9 : 233, 1967.
- 11) Ricordi C *et al* : An automated method for the isolation of human pancreatic islets. Diabetes 37 : 413, 1988.
- 12) Islet Transplant Registry, Newsletter #9, Vol. 8, 2001. (www.med.uni-giessen.de/itr/)
- 13) Shapiro AM *et al* : Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med 343 : 230, 2000.
- 14) 金 達也：Personal communication, アルバート大学.
- 15) 島崎修次ほか：ヒト組織を利用する医療行為の倫理的問題に関するガイドライン. 日本組織移植学会雑誌 1 : 35, 2002.
- 16) 北村惣一郎ほか：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 1 : 45, 2002.
- 17) 膵・膵島移植研究会「膵島移植ワーキンググループ編」：膵島移植実施マニュアル(膵島移植班)2002年5月.
- 18) Matsumoto S *et al* : Effect of the two-layer (University of Wisconsin solution-perfluorochemical plus O₂) method of pancreas preservation on human islet isolation, as assessed by the Edmonton Isolation Protocol. Transplantation 74 : 1414, 2002.
- 19) 金澤康徳：膵臓移植に関する実施要綱(2001年3月改訂)移植学会合同委員会, 膵臓移植中央調整委員会編.
- 20) 厚生科学研究「臓器移植の社会基盤に向けての研究」(主任研究者：大島伸一, 名古屋大学医学部)
- 21) Gruessner RW *et al* : Simultaneous pancreas-kidney transplantation from live donors. Ann Surg 226 : 471, 1997.

1型糖尿病に対する膵島移植

けんもち たかし まるやまみちひろ にしむらもとのみ あさのたけひで
 剣持 敬* 丸山通広** 西村元伸*** 浅野武秀****

*国立病院機構千葉東病院・外科部長，先端医療技術開発研究部長

同・外科医長 *同内科・第一診療部長 ****千葉県がんセンター消化器外科・部長

はじめに

糖尿病はわが国における代表的な生活習慣病であり，その数は700万人以上とされている。1型糖尿病は，4～6%と頻度は低いものの，発症が若年で合併症の進行が早く，また急速な内因性インスリンの分泌枯渇により，血糖コントロールが困難な，いわゆるブリットル型糖尿病を呈することも多い。現在強化インスリン療法を中心とする内科治療が行われているが，低血糖発作や合併症進行に伴う患者QOLの低下は著しい。

膵臓から膵ランゲルハンス島のみを取り出し移植する膵島移植は，重症1型糖尿病に対する安全で低侵襲の根治療法である。1974年米国において開始されたが，最近まで成績は不良であった。2000年カナダのアルバータ大学が実施したEdmonton Protocolにより，きわめて高い

インスリン離脱率が報告され¹⁾，1型糖尿病の治療法として普及しつつある。わが国でも，膵・膵島移植研究会ワーキンググループ膵島移植班が，臨床膵島移植実施準備を進め，2004年4月にはわが国初の膵島移植の臨床が開始された。

本稿では，本治療法の方法，位置づけ，将来展望について当院での経験を含め考察する。

膵島移植の方法

1. 膵島分離法

膵島は膵臓組織の約1～2%の体積を占める100～500 μ mの球状あるいは楕円状の細胞塊で， α 細胞（グルカゴンを分泌）， β 細胞（インスリンを分泌）などの内分泌細胞から構築される（図1）。

膵臓から膵島を取り出すには，コラゲナーゼという酵

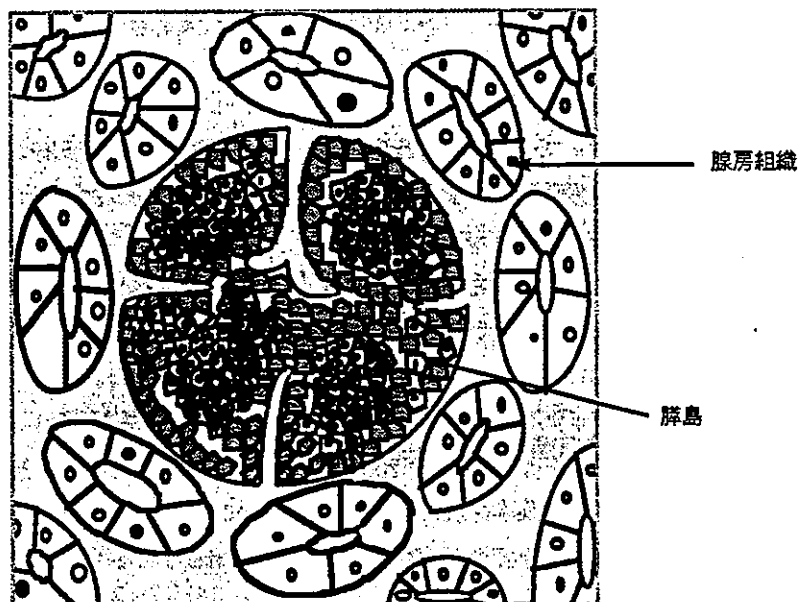


図1●膵組織シエーマ

膵島は膵臓内に島のように見える細胞塊でグルカゴンを分泌する α 細胞，インスリンを分泌する β 細胞などの細胞から構築される。

（膵・膵島移植研究会「膵島移植ワーキンググループ」編：膵島移植実施マニュアル（膵島移植班），第2版，2004，膵島移植の説明書，より抜粋）

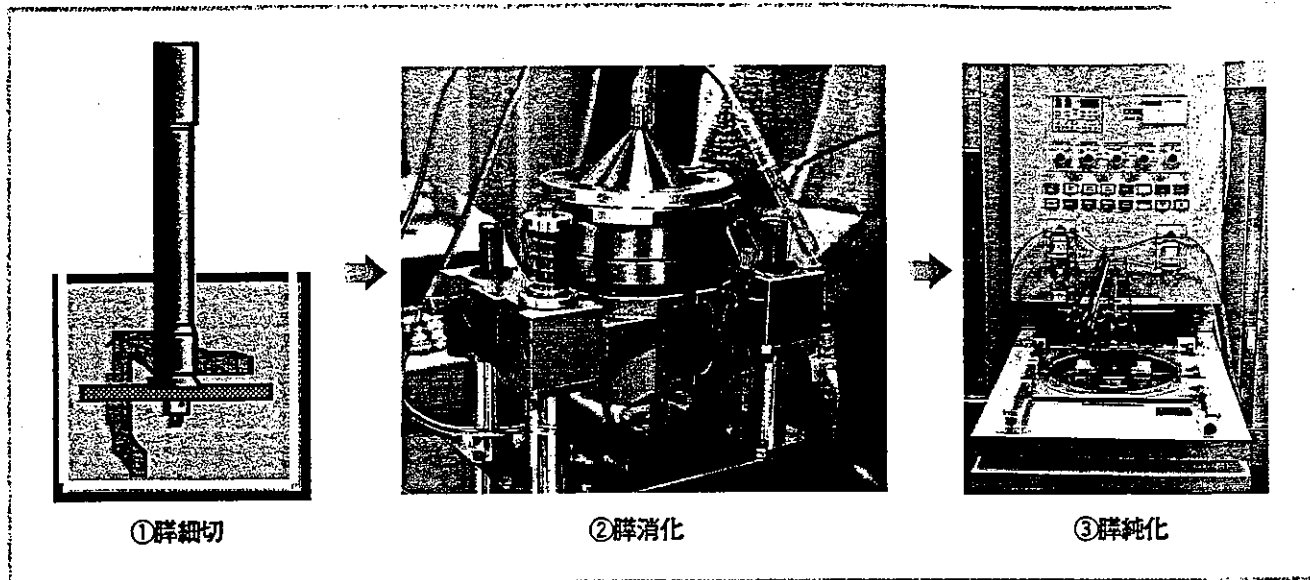


図2 ●膵島分離過程 (国立病院機構千葉東病院臨床研究センター)

膵管内にコラゲナーゼ液を注入膨化したのち、①メカニカルチョッパーにて細切、②独自に開発した膵臓自動消化装置にて膵を消化、③COBE2991 cell processorにて膵島を純化する。(Kenmochi T. et al : US Patent, 1995)

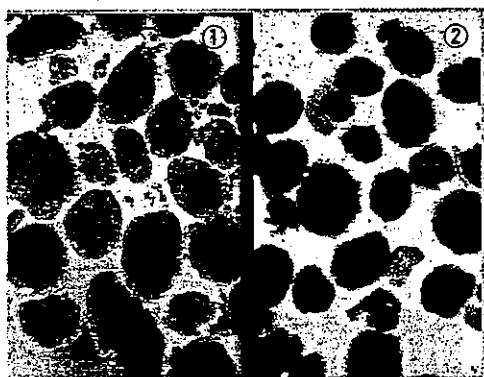


図3 ●分離ヒト膵島倒立顕微鏡写真 (国立病院機構千葉東病院臨床研究センター)

①純化されたヒト膵島 (100×), ②Dithizone染色像 (100×).

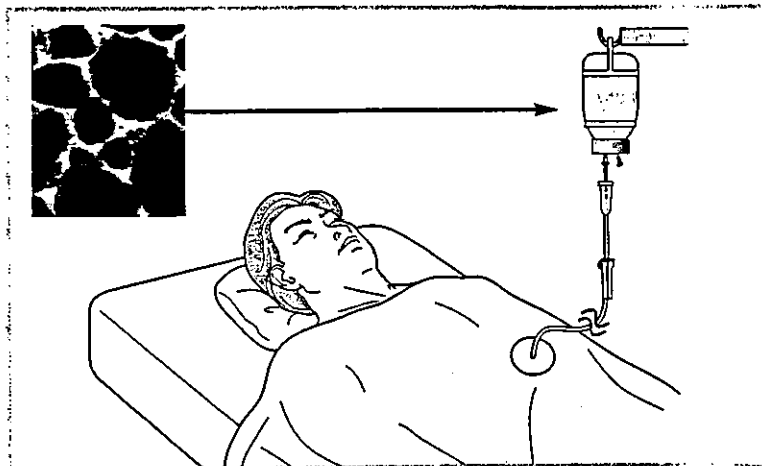


図4 ●膵島移植法

純化された膵島 (写真) をアルブミン、ヘパリンを添加した生理食塩水などに浮遊させ、点滴法にて移植する。通常は30分以内に移植が終了する。

素を用いて膵臓を消化し、ファイコール比重遠心法などを用いて外分泌組織から膵島を分離抽出する方法が用いられる (図2)。分離された膵島 (図3) が高収量、高純度で移植基準を満たす場合には、新鮮膵島移植に使用されるが²⁾、そのほかはプログラムフリーザーを用いて凍結保存される。

当院は、関東甲信越地域ブロック事務局として、膵臓摘出、膵島分離・凍結、膵島移植を行っている。2003年9月12日、国内初の膵島分離・凍結保存を施行し、以後2004年7月末までに8例の膵島分離を行った。表1に示すように、脳死ドナーは1例であり、ほかは心停止ドナ

ーである。膵島収量は、18693～491040 IEq、純度は30～70%であった。膵島機能を示す static incubation の stimulation index は $1.53 \pm 0.35 \sim 5.83 \pm 1.23$ で、分離膵島はすべて機能を有していた。表1の事例4は、後述の膵島移植に使用された。

2. 膵島移植法

分離された膵島や凍結解凍された膵島は、アルブミン、ヘパリンを加えた生理食塩水などに浮遊させておき、局所麻酔下でレシビエントの門脈内にカテーテルを挿入して点滴で移植する (図4)。移植は通常30分程度で終了

表1 ●国立病院機構千葉東病院における膵島分離例

事例	ドナー	年齢	性別	WIT*	CIT**	収量 (IEq)	純度 (%)	SI***
1	脳死	60代	男	0	436	177,800	30	1.53±0.35
2	心停止	40代	女	20	365	183,066	70	5.83±1.23
3	心停止	50代	男	3	346	60,120	60	3.3±0.6
4	心停止	10代	男	5	217	491,040	50	2.61±1.17
5	心停止	40代	女	15	540	18,693	80	ND
6	心停止	10代	女	4	327	158,507	30	1.42±0.18
7	心停止	60代	女	23	335	130,640	40	1.38±0.33
8	心停止	20代	女	30	242	122,040	70	2.95±1.65

* WIT: 温阻血時間 (分), ** CIT: 冷阻血時間 (分), *** SI: static incubation の stimulation index.

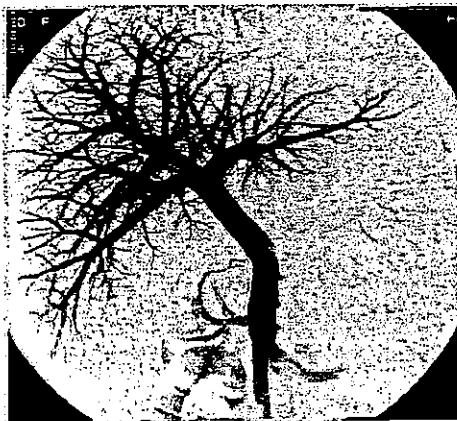


図5 ●膵島移植のカテーテルからの門脈造影 (国立病院機構千葉東病院外科)
カテーテルは門脈本幹に留置され、肝臓全体が造影されることを確認している。

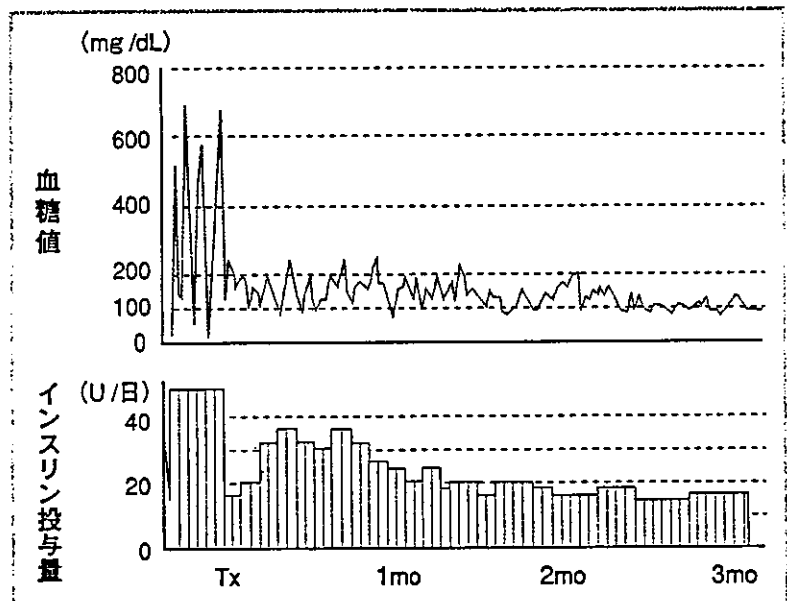


図6 ●膵島移植症例の移植後経過 (国立病院機構千葉東病院外科)

低血糖発作の消失、血糖値の安定化が得られた。インスリン離脱には至らなかったが、インスリン必要量は約1/3～1/2に減少した。

し、移植後もほとんど合併症を認めない。ほかの臓器移植と同様に免疫抑制剤を使用するが、膵島移植の場合にはステロイドを使用しない方法が推奨されている¹⁾。

当院で施行された膵島移植症例を示す。分離膵島 (表1 事例4) は、無血清溶液にて培養、培養後膵島数は364653 IEq、グラム染色陰性、エンドトキシン総量は2.29 EU、組織総量2.5mL、純度75%と、新鮮膵島移植の基準を満たした。レシピエントは10代女性でブリットル型糖尿病である。インスリン必要量は1日48 U、血中Cペプチドは<0.05ng/mLであった。局所麻酔した後、超音波ガイドにて門脈穿刺し、4Fr シース挿入後、カテーテルを送り門脈造

影を施行した (図5)。その後膵島浮遊液を20分間かけて門脈内に点滴注入し、移植を完了した。移植後は合併症もなく、血糖コントロールの改善と低血糖発作の消失、インスリン使用量の減少が得られた (図6)。インスリン離脱は得られなかったが、著明な患者QOLの改善がみられた。

わが国における膵島移植実施の経緯と位置づけ

1997年にわが国での膵島移植実施を目的に膵島移植班が発足した。膵島移植を全国統一チームで公平・公正に行うことを骨子とする【膵島移植の指針²⁾】を刊行、膵島

表2 ●わが国の膵島移植適応基準

1. 適応	2. 禁忌
1) 内因性インスリンが著しく低下し、インスリン治療を必要とする。	1) 重度の心疾患、肝疾患（心移植または肝移植と同時に進行する場合には考慮する）。
2) 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。	2) アルコール中毒。
3) 原則として75歳以下。	3) 感染症。
4) 膵臓移植、膵島移植について説明し、膵島移植に関して、本人、家族、主治医の同意が得られている。	4) 悪性腫瘍（5年以内に既往がないこと）。
	5) 重症肥満。
	6) 未処置の網膜症。
	7) その他移植に適さないもの。

(膵・膵島移植研究会「膵島移植ワーキンググループ」編：膵島移植実施マニュアル(膵島移植班)，第2版，2004，膵島移植の説明書，より抜粋)

移植を組織移植の範疇で扱い、臓器移植とは独立して行うこととし、実施体制（膵島移植ネットワーク）を構築した。膵臓摘出、保存・搬送、膵島分離・凍結保存、シェアリング、移植実施の行程およびレシピエント登録、選択を可及的にマニュアル化、標準化した。

わが国の膵島移植の具体的適応基準を表2に示す。膵島移植の適応は、適応検討委員会において決定される。現段階の膵島移植の主な適応は、腎障害を伴わない1型糖尿病で、糖尿病専門医の治療によっても血糖コントロールの困難な例とされ、内科治療の延長上にある。これに対し、同じ移植治療である膵臓移植は、主に腎不全を伴った糖尿病に対し膵腎同時移植の形で行われる外科治療といえる。

膵島移植の将来展望

膵島移植は、欧米においてもわが国においても本格的に臨床応用されたばかりの治療法である。Edmonton Protocolの導入により、その成績は飛躍的に上昇したことは間違いないが、今後長期の成績をみていく必要があり、臨床例の蓄積と問題点の解決を常に行っていくことが重要である。膵島移植においては、膵島分離・培養などのテクノロジーが必要であり、臨床医のみならず、基

礎医学者、研究者、技術者の協力、参画が必須である。

しかし、膵島移植は細胞療法の一つであり、遺伝子工学的手法を用いて膵島細胞を増殖させること、異種移植の臨床応用も近未来的には実現可能であると考えられる。さらに、究極的には膵臓幹細胞、末梢血、骨髓幹細胞などの自己細胞を取り出し、 β 細胞へ分化させて体内に戻すex vivo再生医療や肝、膵など体内の臓器に局所的に遺伝子導入を行い、 β 細胞を誘導するin vivo再生医療を実現することにより、ドナー不足のみならず免疫抑制剤の問題や倫理的問題を一気に解決できる。 β 細胞再生医療は、欧米、わが国において多くの基礎研究が進んでおり、膵島移植の臨床例の蓄積と技術向上とともに急速に臨床応用されることも期待されている。

引用文献

- 1) Shapiro, A.M., et al.: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen, *N Engl J Med*, 343: 230-238, 2000.
- 2) 膵・膵島移植研究会「膵島移植ワーキンググループ」編：膵島移植実施マニュアル(膵島移植班)初版(2002)，第2版(2004)。
- 3) 膵・膵島移植研究会編：膵島移植の指針，1998。

1型糖尿病における 膵ラ氏島移植の現状と将来

劍持 敬 *Takashi Kenmochi* (国立病院機構千葉東病院外科部長)

丸山 通広 *Michihiro Maruyama* (国立病院機構千葉東病院外科医長)

西村 元伸 *Motonobu Nishimura* (国立病院機構千葉東病院内科部長)

浅野 武秀 *Takehide Asano* (千葉県がんセンター消化器外科部長)

● key words 膵島移植 / 1型糖尿病 / Edmonton Protocol

はじめに

膵臓より膵ランゲルハンス島のみを取り出して移植する膵ラ氏島移植(以下、膵島移植)は、1型糖尿病など重症糖尿病に対する安全で低侵襲の根治療法である(図1)。1974年ミネソタ大学においてはじめて臨床膵島移植が行われたが¹⁾²⁾、最近までそ

の成績は他の臓器移植に比較して不良であった³⁾。しかし、2000年カナダのアルバータ大学が実施した新たなプロトコール(Edmonton Protocol)によりきわめて高いインスリン離脱率が報告され⁴⁾、膵島移植が1型糖尿病に対する治療法として確立しつつある。一方、わが国においても1996年より、膵・膵島移植研究会ワーキンググループ“膵島移植班”が中心となり、臨床膵島移植実施準備を進めてきた。2003年9月に膵島分離が開始

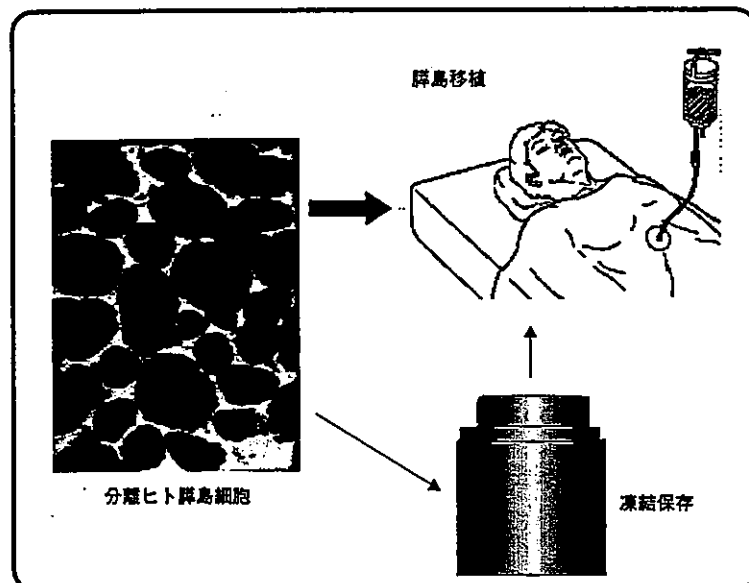


図1. 膵島移植

表 1. Edmonton immunosuppression protocol for islet allograft

1. Sirolimus (0.2mg/kg P.O.→0.1mg/kg P.O. Drug level: 12-15ng/mL [3Mo] , 7-10ng/mL [> 3Mo])
2. Tacrolimus (1mg P.O.*2/day Trough level: 3-6ng/mL)
3. Daclizumab (1mg/kg I.V. every 2 weeks, total 5 doses)

され、2004年4月には心停止ドナー脾提供の膵島移植の臨床が開始され、まさにわが国では膵島移植医療のスタートを切ったばかりである。本稿では、1型糖尿病治療のオプションとしての膵島移植の欧米ならびにわが国の現状につき、当院で施行された膵島分離・凍結保存、膵島移植症例の検討を含め報告し、将来展望につき考察する。

I. 欧米における膵島移植の歴史と現状

1974年に開始された膵島移植であるが、その後は散発的に行われ、移植施設数も1990年以前は世界で5施設以下と実験的医療の域を出なかった³⁾。膵島移植が医療として現実化してきたのは、Ricordiらが開発した自動膵島分離装置の出現による。それまではヒトを含めた大動物からの膵島分離は困難であり、収量・純度ともに満足できる結果は得られなかった。1984年Ricordiらは独自の自動消化装置を考案し、ブタ、ヒト脾からの大量膵島分離に成功した⁴⁾。これを機に1990年より臨床膵島移植症例、膵島移植実施施設数ともに増加した。免疫抑制療法はSteroid, Cyclosporin, Azathioprine, Mycophenolate mofetil, Tacrolimus, Cyclophosphamide, Deoxyspergualinなどのうちいくつかを組み合わせた多剤併用療法であり、他の臓器移植後の免疫抑制法と同様であった。膵島移植の対象は1型糖尿病患者がほとんどであり、移植膵島へのAutoimmunityによる膵島障害を抑制する必要性より移植初期に抗リンパ球抗体(ALG)、抗胸腺抗体(ATG)が併用された。しかしながら当時の先進施設での成績でも、インスリン離脱率はドイツGiessen大学で27%、イタリアMilan大学で20%、米国UCLA-VA Islet Transplant Programで18%と決して良好ではなかった。2000年カナダのアルバータ大学で考案されたEdmonton Protocolの実施により膵島移植後の1年インスリン離脱率が80%以上と飛躍的に向上した⁴⁾。この成功により膵島移植数は増加し、現在までに700例を超えている。

Edmonton Protocolの好成績には、いくつかの重要な因子が含

まれる。ドナーの条件として、長時間の低血圧を伴わない15～70歳の脳死ドナーを用いること(経過中10分以上の温阻血時間がないこと)があげられる。UW solutionにて*in situ* perfusionを行い保存し、冷阻血時間も12時間以内とする。また膵島の分離法も器機、使用する薬剤を含め標準化されている。重要なポイントは消化酵素剤としてリベレース(Liberase-HI, Roche Molecular, Indianapolis, IN)を使用すること、純化にはCOBE2991 cell Processorを用いること、凍結保存や培養は行わず移植用溶液(CMRL + HEPES + HSA)に浮遊させて、可及的速やかに移植すること(最近では1～2日の付加培養を行う場合が多い)などである。さらにEdmonton Protocolの最大の特徴は免疫抑制法にある。ステロイドを用いず、Tacrolimusを低量にした免疫抑制法であり、それまでの常識を覆したともいえる。表1に具体的免疫抑制法のプロトコルを示す。成績は、当初施行した7例がすべてインスリン離脱するというセンセーショナルなもので、その後欧米を中心にMulticenter trial (Immune Tolerance Network, Protocol NI01)によりEdmonton Protocolが実施されている。いまだ長期の成績は出ていないが、今後の結果報告に期待したい。

II. わが国における膵島移植の歴史と現状

わが国においては、1979年千葉大学においてわが国初の自家膵組織片移植が施行され⁵⁾、以降1984年までに8例の膵組織片(膵島)自家移植が報告されているが、同種膵島移植は行われていなかった。1997年にわが国での臨床膵島移植実施を目的に膵・膵島移植研究会ワーキンググループ、膵島移植班が発足し、臨床実施に向け医学的検討、社会基盤整備、レシピエントの適応検討、登録、啓蒙などを行ってきた。膵島移植実施を全国統一チームで公平・公正に行うことを骨子とする『膵島移植の指針』⁶⁾を刊行、膵島移植を組織移植の範疇で扱い、臓器移植とは独立して行うこととし、実施体制(膵島移植ネットワーク)を構築した¹⁰⁾。さらにQuality Control委員会、自主管理委員会、適応検討委員会、膵島移植評価委員会を設置し、常に公平・公正

表2. わが国の膵島移植適応基準

1. 適応
 - 1) 内因性インスリンが著しく低下し、インスリン治療を必要とする
 - 2) 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
 - 3) 原則として75歳以下
 - 4) 膵臓移植、膵島移植につき説明し、膵島移植に関して、本人、家族、主治医の同意が得られている
2. 禁忌
 - 1) 重度の心疾患、肝疾患（心移植または肝移植と同時に行う場合には考慮する）
 - 2) アルコール中毒
 - 3) 感染症
 - 4) 悪性腫瘍（5年以内に既往がないこと）
 - 5) 重症肥満
 - 6) 未処置の膵膵症
 - 7) その他移植に適さないもの

に移植を遂行するシステムを構築した。膵臓摘出、保存・搬送、膵島分離・凍結保存、シェアリング、移植実施の行程およびレシピエント登録、選択を可及的にマニュアル化、標準化した。膵臓摘出・搬送：ドナー適応基準は組織移植学会の基準を満たし、70歳未満で、かつ糖尿病、膵炎の既往がなく、アルコール依存症がないこととする。摘出された臓器の保存・搬送には黒田らの開発した神戸大学2層法¹¹⁾¹²⁾またはUW solutionを用いることとする。

膵島分離・培養・凍結保存：米国のThe Food and Drug Administration (FDA)の膵島分離施設基準¹³⁾を参考として、現在は施設ごとの工夫がされており、完全な標準化は今後の課題である。以下のことを原則とした。①膵管にカニューレションして膨化させること、②消化酵素はリベレースを用いることが望ましい、③COBE2991 cell processorを用いて膵島を精製する、④全行程に動物由来の血清(Fetal bovine serumなど)を使用しない、などである。Quality Controlとしての感染予防に関しては、①ドナー適応基準を遵守、②無菌操作、③細菌、真菌培養検査、④動物由来血清の不使用、などを遵守する。分離膵島の機能検査としてStatic incubationの方法をマニュアル化して統一した。

膵島移植の適応、レシピエント登録：膵島移植の具体的適応基準を表2に示す。膵島移植の適応は適応検討委員会において決定される。

膵島移植の実施：当初はEdmonton Protocolに従い、新鮮膵島移植を実施する。レシピエント選択は以下の順で行われる。①地域性(分離・凍結施設に登録されている)、②ABO血液型一致、

③すでに膵島移植を受け、インスリン離脱が得られていない例、④待機日数。移植後の管理として最も重要なことは免疫抑制法の選択である。わが国においても当初はEdmonton Protocolを実行することを原則とする。

以上のような長きにわたる膵島移植班の活動の末、2004年4月7日京都大学においてわが国初の膵島移植が開始され、同年4月24日当院で10代女性に2例目の膵島移植を施行した。

Ⅲ. 国立病院機構千葉東病院における膵島分離・凍結保存例、膵島移植症例

当院は現在、関東甲信越地域における膵臓摘出、膵島分離・凍結、膵島移植を行っている。2003年9月12日国内初の膵島分離・凍結保存を施行し、以後2004年7月末までに8例の膵島分離を行った。表3に示すように、脳死ドナーからは1例であり、他は心停止ドナーからである。膵島収量は18,693～491,040 IEq、純度は30～70%であった。Static incubation of stimulation indexは 1.53 ± 0.35 から 5.83 ± 1.23 で分離膵島はすべて機能を有していた。高収量、高純度を得るドナーの条件として、①高齢でないこと(40歳以下)、②心停止前のカニューレションおよびヘパリン投与がされること(結果としてWITが短いこと)、③死戦期が短いこと、④摘出前の高血糖がないこと、などが重要と考えられた。表3の#4は膵島移植に使用された。

膵島分離は独自に開発したメカニカルチョッパー¹⁴⁾で細切、2段階消化法¹⁵⁾にて膵を消化した。COBE2991を用い、Euro-

表3. 国立病院機構千葉東病院における膵島分離例

ドナー	年齢	性別	WIT	CIT	8時間以上の 低血圧	血糖値 >300mg/dL	心停止前 カニューレーション	膨化	収量 (IEq)	純度 (%)	SI	
1	脳死	60代	男	0	436		有	+	177,800	30	1.53 ± 0.35	
2	心停止	40代	女	20	365		無	++	183,066	70	5.83 ± 1.23	
3	心停止	50代	男	3	346	+	+	有	++	60,120	60	3.3 ± 0.6
4	心停止	10代	男	5	217		有	+++	491,040	50	2.61 ± 1.17	
5	心停止	40代	女	15	540	+	無	+++	18,693	80	ND	
6	心停止	10代	女	4	327		有	+++	158,507	30	1.42 ± 0.18	
7	心停止	60代	女	23	335		+	無	+	130,640	40	1.38 ± 0.33
8	心停止	20代	女	30	242	+	無	+++	122,040	70	2.95 ± 1.65	

WIT: 温阻血時間 (分), CIT: 冷阻血時間 (分), SI: Static incubation の Stimulation index

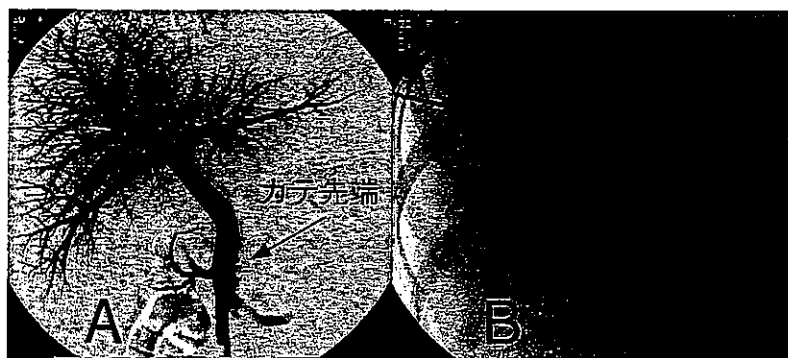


図2. 門脈穿刺, カテーテル挿入, 門脈造影(A)。スポンゼルにて穿刺ルート塞栓(B)

Ficoll 重層法にて膵島精製を行った。分離膵島は Serum free medium にて培養, 培養後の膵島数は 364,653 IEq, グラム染色: 陰性, Endotoxin 総量: 2.29 EU, 組織総量: 2.5mL, 純度: 75% と新鮮膵島移植の基準を満たした。レシビエントは 10代女性。Brittle 型糖尿病。インスリン必要量は計 48U, 血中 C-peptide: < 0.05ng/mL であった。局所麻酔した後, 超音波ガイドに門脈 (P8) 穿刺し, 4 Fr シース挿入後, 4.2 Fr カテーテルを送り門脈造影を施行した(図2)。その後, 膵島浮遊液を 20分間かけて門脈内に点滴注入し移植を完了した。移植前後の門脈血流量も有意な変動はみられなかった(図3)。移植完了後, 4 Fr シース内に造影剤を混入したスポンゼルを塞栓し, シースを抜去した(図2)。免疫抑制法は Edmonton Protocol とした。移植後は合併症なく, 血糖コントロールの改善と低血糖発作の消失, インスリン使用量の減少が得られ(図4), 高感度 C-peptide 値は 0.05ng/mL → 0.4ng/mL と上昇した。インスリン離脱は得られな

かったが患者 QOL の著明な改善がみられた。

IV. 膵島移植の将来展望

膵島移植は欧米においても, わが国においても本格的に臨床応用されたばかりの医療である。Edmonton Protocol の導入により, その成績は飛躍的に上昇したことは間違いないが, 今後長期の成績をみていく必要があり, 臨床例の蓄積と問題点の解決を常に行っていくことが更なる成績向上につながる。とりわけ, 膵島移植においては膵島分離・培養という他の臓器移植にはない technology が必要であり, 臨床医のみならず基礎医学者, 技術者の協力, 参画が必須であろう。また, わが国においてはドナー数の増加やドナー条件の改善が必要であり, 膵島移植専任のコーディネーター育成にも力を入れる必要がある。また現在

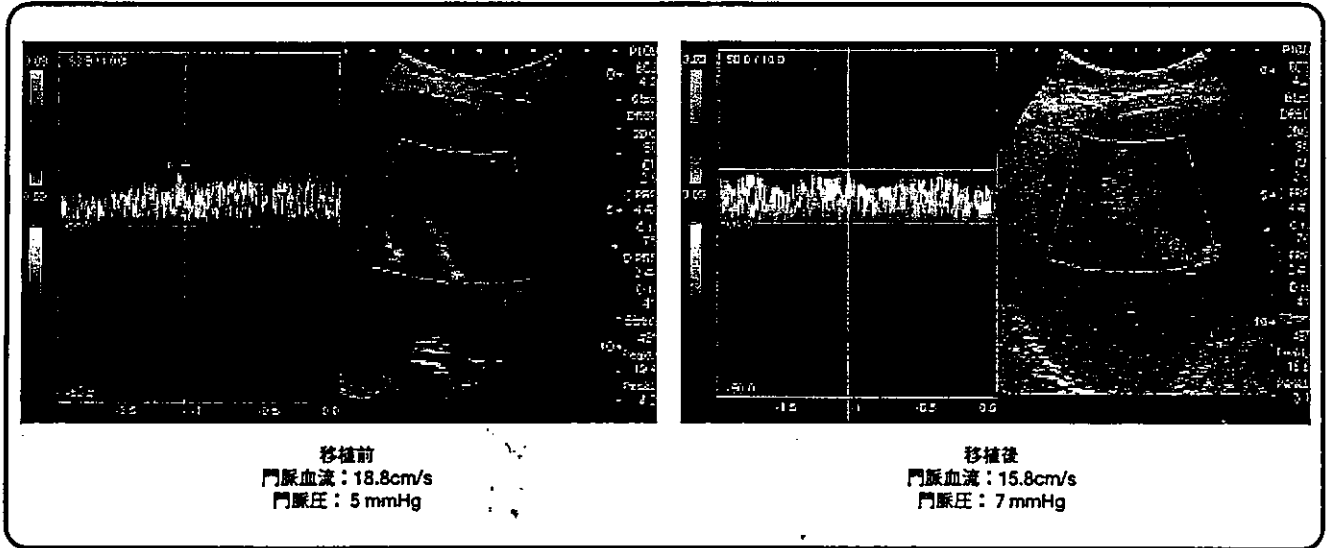


図3. 膵島移植前後の超音波ドプラー所見

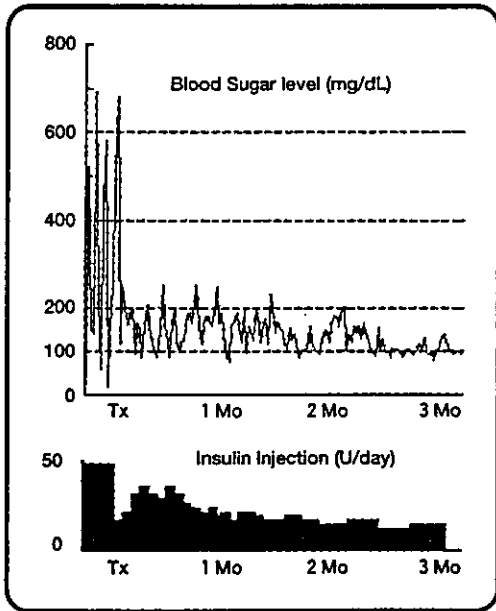


図4. 膵島移植後の血糖値とインスリン投与量の推移

は巨額の費用を要する膵臓保存・膵島分離・凍結保存・膵島移植は各施設の研究費などで負担している。今後わが国での本医療の定着には高度先進医療の認定、保険医療の認定が必須である。当院で施行した膵島移植症例の経験から、本医療がきわめて安全・低侵襲かつ有効な治療であり、1型糖尿病で苦しんでいる方への福音となることを実感した。また細胞移植医療の経験は、今後開発・臨床応用が期待される再生医療につながるものであり、今後さらに技術的改善、医療費のシステム構築、社会への認識などの点で努力していく所存である。

◎文 献

1. Najarian JS, Sutherland DER, Matas AJ, et al : Human islet transplantation: a preliminary report. *Transplant Proc* 9 : 233-236, 1977
2. Sutherland DER, Matas AJ, Najarian JS : Pancreatic islet cell transplantation. *Surg Clin North Am* 58 : 365-382, 1978
3. Islet Transplant Registry, Newsletter #9, Vol.8, 2001 (www.med.uni-giessen.de/itr/)
4. 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* 343 : 230-238, 2000
5. Ricordi C, Finke EH, Lacy PE : A method for the mass isolation of islets from the adult pig pancreas. *Diabetes* 35 : 649-653, 1986
6. Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, et al : An automated method for the isolation of human pancreatic islets. *Diabetes* 37 : 413-420, 1988
7. Ryan EA, Lakey JR, Rajotte RV, et al : Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes* 50 : 710-719, 2001
8. Watanabe K, Sato H : Prevention of diabetes mellitus after total pancreatectomy for cancer of the pancreas. *Asian Med J* 25 : 774-787, 1982
9. 膵・膵島移植研究会 編：膵島移植の指針。1988
10. 膵・膵島移植研究会 膵島移植ワーキンググループ 編：膵島移

植実施マニュアル (膵島移植班). 2002年5月初版, 2004年4月第2版

11. Matsumoto S, Qualley SA, Goel S, et al : Effect of the two-layer (University of Wisconsin solution-perfluorochemical plus O₂) method of pancreas preservation on human islet isolation, as assessed by the Edmonton Isolation Protocol. *Transplantation* 74 : 1414-1419, 2002
12. Lakey JR, Tsujimura T, Shapiro AM, et al : Preservation of the human pancreas before islet isolation using a two-layer (UW solution-perfluorochemical) cold storage method. *Transplantation* 74 : 1809-1811, 2002
13. Weber DJ, McFarland RD, Irony I : Selected food and drug administration review issues for regulation of allogenic islets of Langerhans as somatic cell therapy. *Transplantation* 74 : 1816-1820, 2002
14. Jingu K, Asano T, Kenmochi T, et al : Combined method of mechanical chopper and automated digestion system for islet isolation. *Transplant Proc* 26 : 634-636, 1994
15. Kenmochi T, Mullen Y : Preparation and storage of pancreatic islets. United States Patent 1999, Patent Number 5,919,703.



筆者プロフィール

剣持 敬

1983年 千葉大学医学部卒業

1983年 同 大学第2外科入局

1992~1994年 米国 UCLA 留学

千葉大学助手・講師を経て,

現在, 国立病院機構千葉東病院外科勤務

主に肝胆膵・移植外科の臨床, 研究を行っている。

わが国における臨床膵島移植の 新しい展開と将来展望

Clinical islet transplantation in Japan—current & future status—

KEYWORDS

膵島移植
膵島分離
組織移植
心停止ドナー
Edmonton protocol

剣持 敬¹⁾²⁾ 丸山 通広¹⁾ 西郷 健一¹⁾²⁾
岩下 力¹⁾ 大月 和宣¹⁾ 渡邊 里美²⁾
浅野 武秀³⁾

- 1) 独立行政法人国立病院機構 千葉東病院外科
2) 独立行政法人国立病院機構 千葉東病院臨床研究センター
先端医療技術開発研究部
3) 千葉県がんセンター消化器外科

Summary

Islet transplantation has long been expected to be the most ideal therapy for type 1 diabetic patient. Edmonton protocol introduced by Alberta University has drastically improved the results of clinical islet transplantation. While, The Japan Society for Pancreas and Islet Transplantation has constructed the system of clinical islet transplantation in our country in the tissue transplantation network. Finally, the first islet allograft was performed in 2004. We experienced the second case in Japan. Recipient was 16-year-old female. She was Brittle type diabetic patient and showed the frequent hypoglycemic shock. 350,000 fresh islets isolated from the pancreas of non heart-beating donor were transplanted into her liver without any complications. She acquired the improvement of quality of life due to stable blood sugar levels, disappearance of hypoglycemia, positive serum C-peptide level and decreased amount of insulin injection. Islet transplantation should become a potent tool of the treatment for Brittle type diabetes mellitus.

はじめに

近年の再生医療に関する研究の進歩は目覚ましく、ES細胞や組織幹細胞から体内のすべての組織・臓器再生の可能性が期待されている。血管再生などすでに臨床応用されているものもあり、今後種々の組織・臓器(器官)の再生医療が臨床の現場に導入されると思われる。糖尿病においても、ES細胞¹⁾、膵幹細胞²⁾などから、インスリンを産生するβ細胞の分化誘導が実験的に成功しており、ヒトへの応用が期待されている。しかしながら、β細胞は極めて高次な機構を有する成熟細胞であり、現段階ではヒト膵島に匹敵する機能を有する細胞(細胞群)は誘導されていない。

膵島移植は膵臓より内分泌組織である膵島のみを取り出して移植する方法(図1)で、1型糖尿病など重症糖尿病に対する安全性の高い、低侵襲の根

Kenmochi, Takashi¹⁾²⁾ / Maruyama, Michihiro¹⁾ / Saigo, Kenichi¹⁾²⁾ / Iwashita, Chikara¹⁾ / Otsuki, Kazunori¹⁾ / Watanabe, Satomi²⁾ / Asano, Takehide³⁾

- 1) Department of Surgery, Chiba-East National Hospital
2) Clinico-research Center, Chiba-East National Hospital
3) Division of Digestive Surgery, Chiba Cancer Center
E-mail : kenmochi@chiba-e.nitona.hosp.go.jp