

## Laparoscopic distal pancreatectomy as the total biopsy of the pancreas: tool of minimally invasive surgery

MICHIHIRO MARUYAMA<sup>1</sup>, TAKASHI KENMACHI<sup>1</sup>, TAKEHIDE ASANO<sup>2</sup>, KENICHI SAIGO<sup>1</sup>, HIDEAKI MIYAUCHI<sup>3</sup>, FUMIHIKO MIURA<sup>3</sup>, and TAKENORI OCHIAI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Sakura National Hospital, 2-36-2 Ebaradai, Sakura, Chiba 285-8765, Japan

<sup>2</sup>Department of Digestive Surgery, Chiba Cancer Center, Chiba, Japan

<sup>3</sup>Department of Academic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

### Abstract

Because of recent progress in imaging modalities, the opportunities to detect pancreatic cystic neoplasms are increasing. However, serous cystadenoma is still uncommon. We report a case of serous cystadenoma treated by laparoscopic distal pancreatectomy. A 52-year-old woman presented with mild upper abdominal pain. Dynamic computed tomography (CT) revealed a solitary cystic lesion 3 cm in diameter in the pancreatic tail. Endoscopic ultrasound showed a honeycomb pattern, indicative of serous cystadenoma. To obtain the final diagnosis of the tumor, we performed laparoscopic distal pancreatectomy. A histopathological study showed microcystadenoma with no evidence of malignancy.

**Key words** Serous cystadenoma · Laparoscopic pancreatectomy · Minimally invasive surgery · Total biopsy

### Introduction

The opportunity to detect pancreatic cystic neoplasms is increasing, because of recent progress in imaging modalities such as ultrasound (US) and computed tomography (CT). Serous cystadenoma is considered to be benign, while mucinous cyst neoplasms are considered to be low-grade malignant or malignant. For serous cystadenoma, minimally invasive surgery should be performed. We report a case of serous cystadenoma in a patient in whom laparoscopic distal pancreatectomy was performed as minimally invasive surgery.

### Case report

A 52-year-old woman presented with mild upper abdominal pain. Computed tomography (CT) showed a

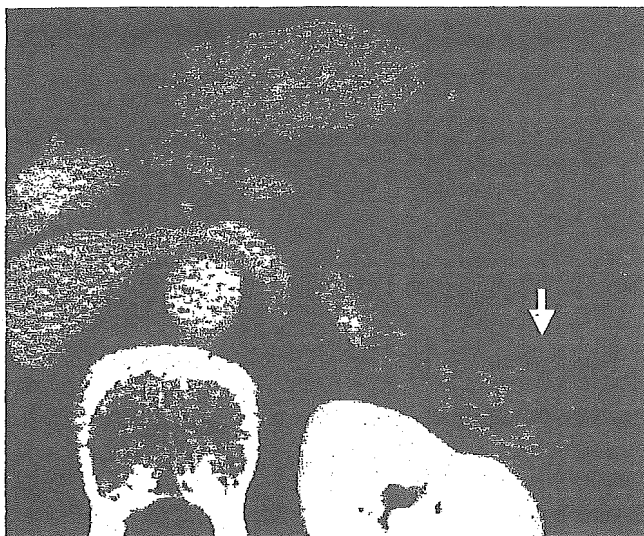
30-mm heterogeneous mass in the tail of the pancreas that was slightly enhanced (Fig. 1). Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) showed a high-intensity area in the tail of the pancreas. The pancreatic duct and the bile duct were intact. Angiography showed a tumor stain in the venous phase, without vascular encasement. Endoscopic ultrasound (EUS) showed a honeycomb pattern, indicative of serous cystadenoma. To obtain the final diagnosis of the tumor, we performed laparoscopic distal pancreatectomy. The operation was performed with the patient under general anesthesia and placed in the hemilateral position. After the insertion of five trocars the greater omentum was divided, using laparoscopic coagulating shears (LCS). The splenic artery was ligated extracorporeally, the splenic vein was clipped, and both vessels were cut with scissors. The body of the pancreas was mobilized and transected with a linear stapler (Fig. 2). The connective tissue between the pancreas edge and spleen was divided with a linear stapler. The initial plan was to preserve the spleen, but, because of uncontrollable active bleeding from the hilar portion of the spleen, splenectomy was performed. A histopathological study showed microcystadenoma with no evidence of malignancy. The patient had no trouble during the postoperative course and has shown no sign of recurrence 3 years after the operation.

### Discussion

Serous cystadenoma is considered to be benign, while mucinous cyst neoplasms are considered to be low-grade malignant or malignant. Precisely diagnosed asymptomatic serous cystadenoma may be observed. However, large tumors, over 5 cm in diameter, have been reported to result in liver metastasis postoperatively<sup>1</sup> or to invade lymph nodes and peripheral adipose tissue.<sup>2</sup> Therefore, symptomatic or large tumors should

Offprint requests to: M. Maruyama

Received: August 13, 2003 / Accepted: October 29, 2003



**Fig. 1.** Computed tomography (CT) shows a 30-mm heterogeneous mass in the tail of pancreas, with slight enhancement (*arrow*). After distal pancreatectomy, this tumor was found to be cystadenoma of the pancreas, with a typical microcystic honeycomb pattern



**Fig. 2.** The body of the pancreas is transected with a linear stapler (*arrow*). The tumor was clearly observed in the tail of pancreas (*arrowhead*)

be resected. Extended operations are unnecessary for serous cystadenomas, and minimally invasive surgery should be performed, because they have no or only slight malignant potential.

The advantage of laparoscopic surgery is obvious in cholecystectomy and has been extended to other operations. Laparoscopic pancreatoduodenectomy was first described in 1994,<sup>3</sup> but this operation did not become popular because of the complicated procedure and high complication rate.<sup>4</sup> In contrast, laparoscopic distal pancreatectomy has been performed for chronic pancreatitis, insulinoma, and even adenocarcinoma. This

procedure is less invasive for patients and is suitable for benign or borderline malignant disease.

Distal pancreatectomy with preservation of the spleen was first reported in 1988.<sup>5</sup> The advantage of preserving the spleen is obvious; it reduces the risk of postoperative severe inflammation and peripheral blood count aberration. Preserving the spleen has been a major procedure in distal pancreatectomy. Warshaw<sup>5</sup> reported a case of splenic abscess that occurred after sacrificing of the splenic artery and vein. Kimura et al.<sup>6</sup> reported five patients successfully treated with splenic vessel-preserving distal pancreatectomy to maintain the blood supply to the spleen and to avoid splenic necrosis and abscess. This technique is not always necessary if the size of the spleen is normal and the gastric vessels are maintained. In the present patient, we attempted to preserve the spleen without conservation of the splenic vessels, but, unfortunately, bleeding from the splenic hilus was uncontrollable and splenectomy was performed after the pancreatectomy.

Preoperative diagnosis of serous cystadenoma is not easy because of morphological variations of the tumor. Preoperative diagnostic accuracy in a multiinstitutional retrospective study of 398 cases was 20%.<sup>7</sup> We have experienced four cases of serous cystadenoma in our institutions. Three of the four patients were diagnosed by the detection of the typical honeycomb pattern, using EUS or extracorporeal US. One patient was misdiagnosed as having an intraductal papillary mucinous tumor before the operation, because of macrocysts and a solid lesion detected on EUS. Fine needle aspiration of cyst fluid has been reported to aid in the preoperative diagnosis of serous cystadenoma.<sup>8</sup> However, fine needle aspiration poses the risk of dissemination of mucin-producing cells and is therefore not popular for preoperative studies. EUS is the most useful modality for detecting small cystic lesions to distinguish serous from mucinous cystadenoma. In the present patient, because EUS showed a honeycomb pattern, serous cystadenoma was suspected. We performed distal pancreatectomy as minimally invasive surgery. Precisely diagnosed small-size serous cystadenomas can be observed without operations. The preoperative diagnosis of serous cystadenoma is very important to determine the indication for the operation. The performance of several diagnostic imaging studies is necessary to avoid excessively invasive surgery.

## References

1. Eriguchi N, Aoyagi S, Nakayama T, Hara M, Miyazaki T, Kutami R, Jimi A (1998) Serous cystadenocarcinoma of the pancreas with liver metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 5:467-470
2. Abe H, Kubota K, Mori M, Miki K, Minagawa M, Noie T, Kimura W, Makuuchi M (1998) Serous cystadenoma of the pancreas with

- invasive growth: benign or malignant? *Am J Gastroenterol* 93: 1963–1966
3. Gagner M, Pomp A (1994) Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc* 8:408–410
  4. Tagaya N, Kasama K, Suzuki N, Taketsuka S, Horie K, Furihata M, Kubota K (2003) Laparoscopic resection of the pancreas and review of the literature. *Surg Endosc* 17:201–206
  5. Warshaw AL (1988) Conservation of the spleen with distal pancreatectomy. *Arch Surg* 123:550–553
  6. Kimura W, Inoue T, Futakawa N, Shinkai H, Han I, Muto T (1996) Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein. *Surgery* 120:885–890
  7. Le Borgne J, de Calan L, Partensky C, the French Surgical Association (1999) Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. *Am Surg* 230:152–161
  8. Compton CC (2000) Serous cystic tumors of the pancreas. *Semin Diagn Pathol* 17:43–55

# 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 にしむらものぶ 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、いわゆるブリティ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<sup>1)</sup>、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 $\mu$ mの球状あるいは楕円状の細胞塊で、 $\alpha$ 細胞（グルカゴンを分泌）、 $\beta$ 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

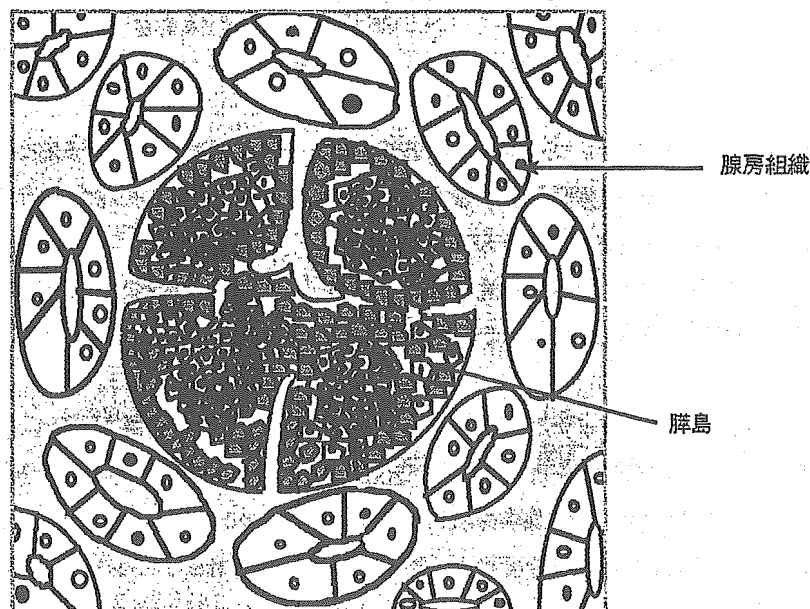


図1 ● 膵組織シエーマ

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 $\alpha$ 細胞、インスリンを分泌する $\beta$ 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)

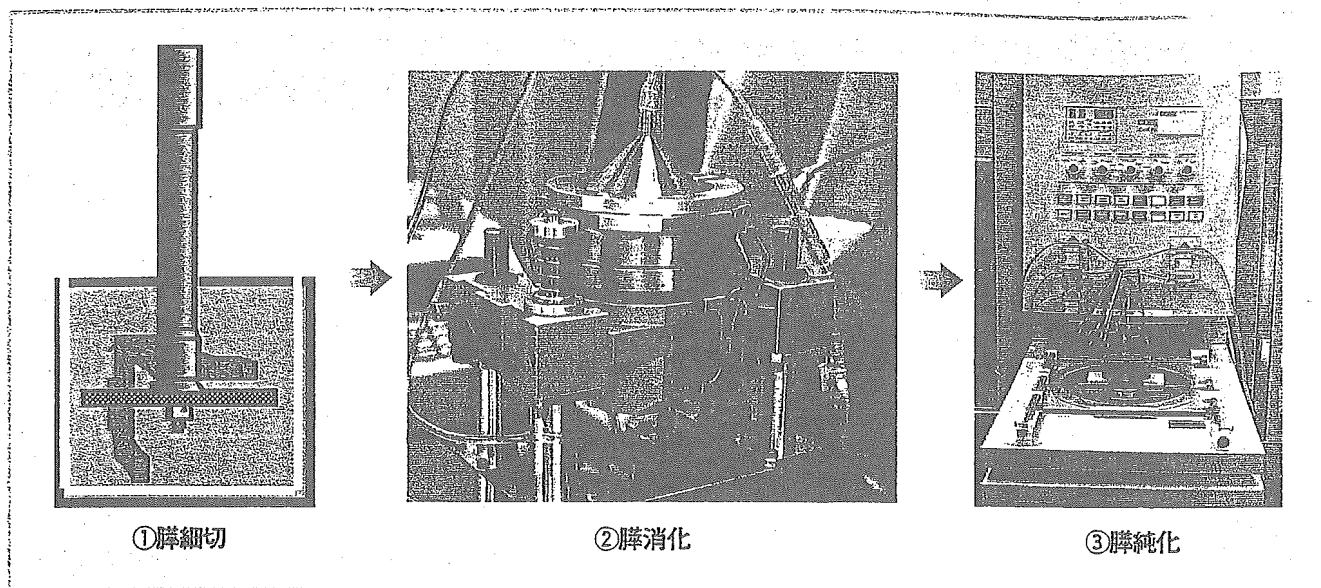


図2 ●膵島分離過程 (国立病院機構千葉東病院臨床研究センター)

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)

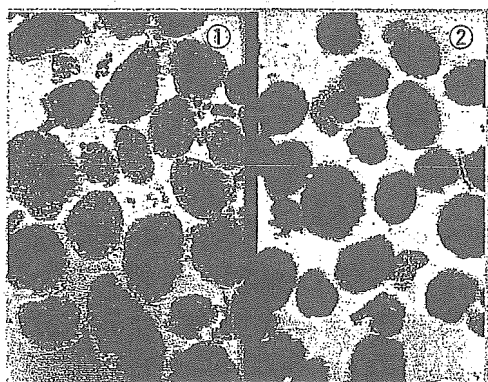


図3 ●分離ヒト膵島倒立顕微鏡写真 (国立病院機構千葉東病院臨床研究センター)

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

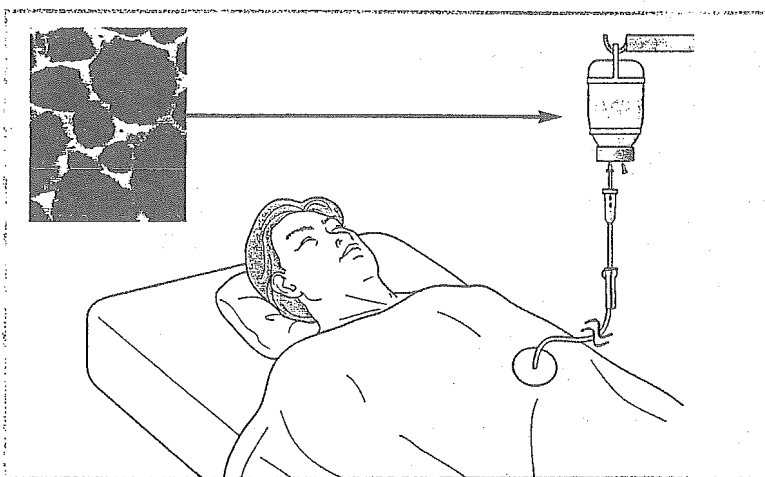


図4 ●膵島移植法

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<sup>2)</sup>、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、局所麻酔下でレシピ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

# 特集

## 1型糖尿病—予防と治療に関する総合的アプローチ

# 1型糖尿病における 膵ラ氏島移植の現状と将来

剣持 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<sup>1)2)</sup>、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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>、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

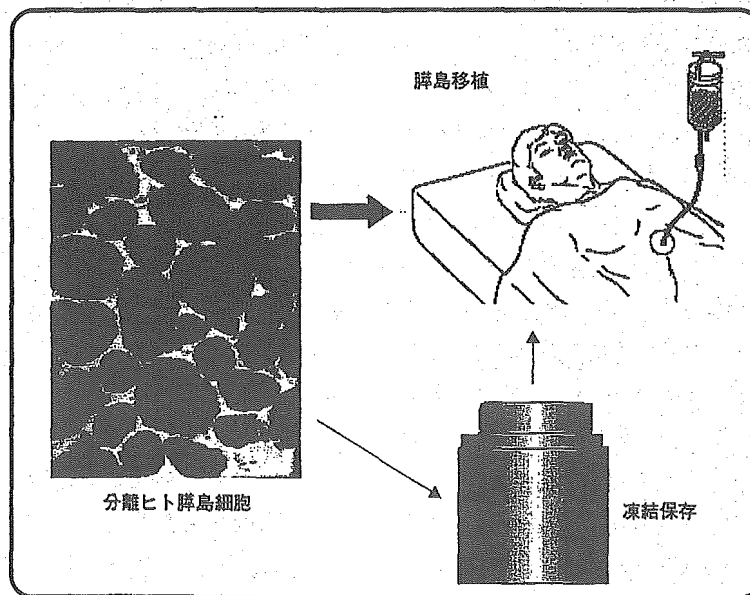


図1. 膵島移植

表 1. Edmonton immunosuppression protocol for islet allograft

1. Sirolims (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膵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<sup>3)</sup>。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、ヒト膵からの大量膵島分離に成功した<sup>4)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>8)</sup>、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』<sup>9)</sup>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<sup>10)</sup>。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.

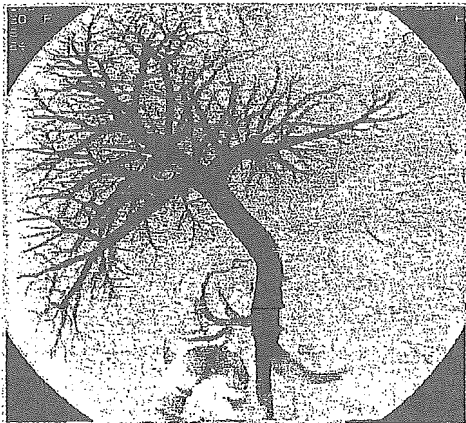


図5 ●膵島移植のカテーテルからの門脈造影 (国立病院機構千葉東病院外科)  
カテーテルは門脈本幹に留置され、肝臓全体が造影されることを確認している。

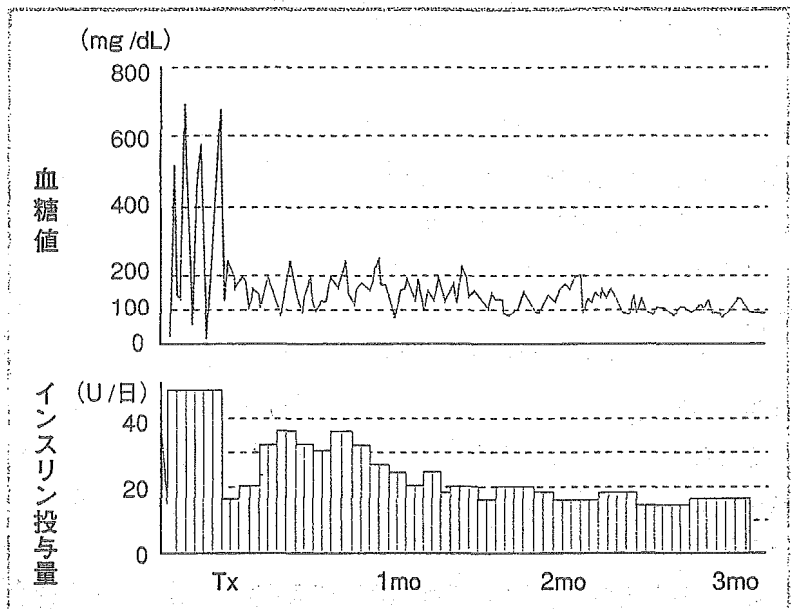


図6 ●膵島移植症例の移植後経過 (国立病院機構千葉東病院外科)  
低血糖発作の消失、血糖値の安定化が得られた。インスリン離脱には至らなかったが、インスリン必要量は約1/3～1/2に減少した。

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<sup>1)</sup>。

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<sup>3)</sup>】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を行う場合には考慮する）。
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、 $\beta$ 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、 $\beta$ 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。 $\beta$ 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。

表2. わが国の膵島移植適応基準

- |   |
|---|
| <p>1. 適応</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>3) 原則として75歳以下</p> <p>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</p>         |
| <p>2. 禁忌</p> <p>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）</p> <p>2) アルコール中毒</p> <p>3) 感染症</p> <p>4) 悪性腫瘍（5年以内に既往がないこと）</p> <p>5) 重症肥満</p> <p>6) 未処置の膵膵症</p> <p>7) その他移植に適さないもの</p> |

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<sup>11)12)</sup>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<sup>13)</sup>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らませること、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の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<sup>14)</sup>で細切、2段階消化法<sup>15)</sup>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 低血糖	血糖値 >300mg/dL	心停止前 カニューレ挿入	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

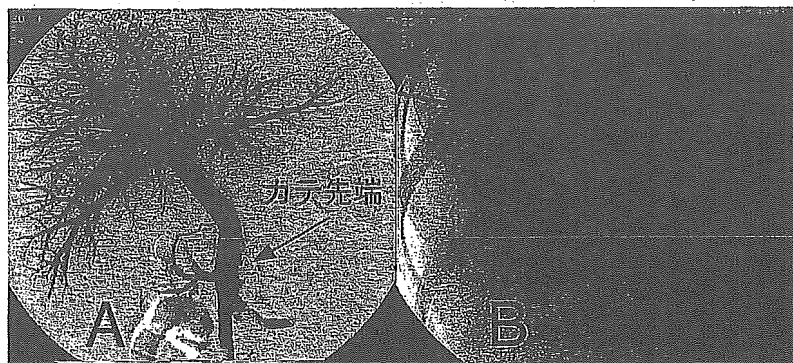


図2. 門脈穿刺，カテーテル挿入，門脈造影(A)。スポンゼルにて穿刺ルート塞栓(B)

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。レシピエントは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

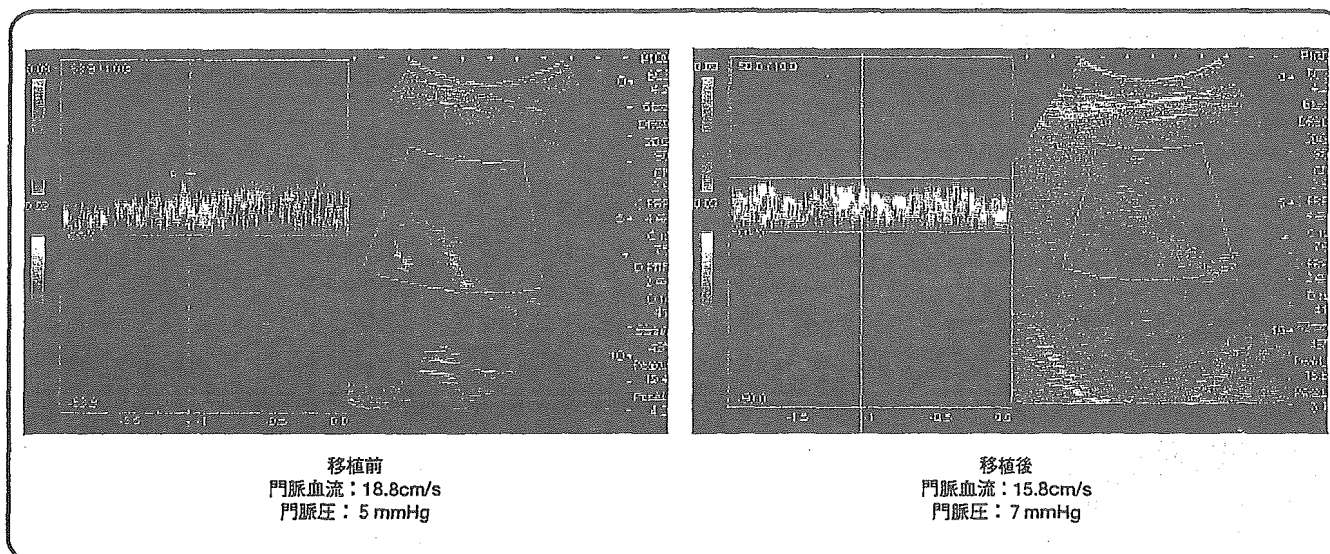


図3. 膵島移植前後の超音波ドプラー所見

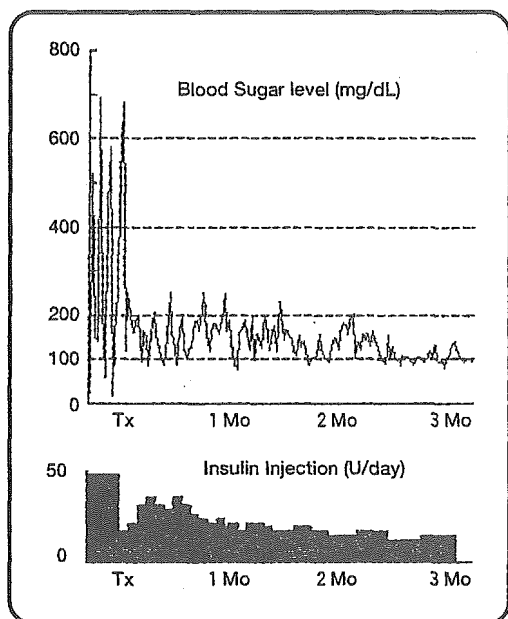


図4. 膵島移植後の血糖値とインスリン投与量の推移

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/](http://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 O<sub>2</sub>) 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<sup>1)2)</sup> 丸山 通広<sup>1)</sup> 西郷 健一<sup>1)2)</sup>  
岩下 力<sup>1)</sup> 大月 和宣<sup>1)</sup> 渡邊 里美<sup>2)</sup>  
浅野 武秀<sup>3)</sup>

- 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てくると思われる。糖尿病においても、ES細胞<sup>1)</sup>、膵幹細胞<sup>2)</sup>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, Takashi<sup>1)2)</sup> / Maruyama, Michihiro<sup>1)</sup> / Saigo, Kenichi<sup>1)2)</sup> / Iwashita, Chikara<sup>1)</sup> / Otsuki, Kazunori<sup>1)</sup> / Watanabe, Satomi<sup>2)</sup> / Asano, Takehide<sup>3)</sup>

- 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

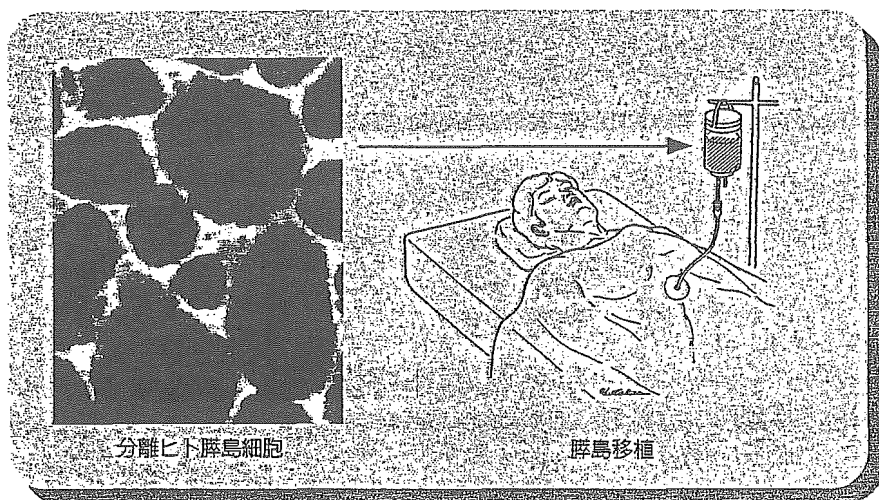


図1 膵島移植の方法

治療法である。糖尿病に対する移植医療は、膵臓移植が米国を中心に広く行われているが<sup>3)</sup>、膵島の障害である糖尿病の病態を考えると膵島移植は理論的に優れた治療法といえる。1974年、初の臨床同種膵島移植が行われたが<sup>4)</sup>、その後は散発的に行われるにすぎず、成績も不良であった<sup>5)</sup>。膵島移植の成績が飛躍的に向上したのは、2000年に発表されたカナダのアルバータ大学の臨床例である<sup>6)</sup>。分離膵島を速やかに移植すること(新鮮膵島移植)、腎不全を伴わない患者に移植すること、ステロイドを使用しない免疫抑制法などの特徴があり、1年インスリン離脱率は現在でも80%を超え、膵臓移植に匹敵する成績である<sup>7)</sup>。

わが国においては、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、数年にわたり全国の多施設共同研究として膵島移植の臨床実施準備を進めてきた。膵島移植班の活

動の結果、2003年9月12日、わが国で初の膵島分離・凍結保存が行われた<sup>8)</sup>。また2004年4月7日、京都大学においてわが国初の膵島移植が施行され、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。

本稿では、膵島移植班の取り組みの経過と準備状況を紹介します。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より、わが国の膵島移植の現状と問題点、および将来展望につき考察する。

**膵・膵島移植研究会ワーキンググループ「膵島移植班」の活動**

膵島移植班は1996年8月にわが国での臨床膵島移植実施を目的に発足、翌年3月に膵・膵島移植研究会内のワーキンググループとして承認された。膵島移植班ではわが国の膵島移植臨床実施のための医学的検討、社会的基盤整備、膵島移植希望患者の適応検

討、登録、啓蒙などを行ってきた。以下に膵島移植班で討議、決定してきたわが国の臨床膵島移植実施体制につき述べる。

1. 膵島移植の位置づけと実施体制

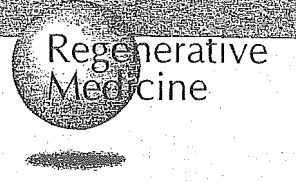
膵島移植班では、わが国の膵島移植実施を全国統一チームで公平・公正に行うことを骨子とする「膵島移植の指針」<sup>9)</sup>を刊行した。膵島移植は糖尿病、糖尿病性腎症を対象とするため、腎臓移植や膵臓移植との整合性を図る必要がある、その位置づけは複雑であった。膵島移植班ではわが国の現状を踏まえて、膵島移植を組織移植の範疇で扱い、臓器移植とは独立して行うことが妥当であると結論した。この方針を厚生労働省臓器移植対策室に報告し、以下に示す見解を受けた。

厚生労働省見解(2001年4月13日)：

「膵島移植のための膵臓摘出について、遺族の承諾のみでこれを行うことは臓器移植法に抵触するものではない。

ただし、いったん膵臓移植の目的で摘出した膵臓を膵島移植のために用いることはできない。\*なお、脳死した者の身体から膵島移植のための膵臓摘出については、他の臓器移植のための臓器摘出がなされる場合は特段の問題はないと考えられる(すでに、皮膚、心臓弁の提供が行われている実態がある)。」

他の組織移植医療のネットワークを参考にし、膵島移植自主ネットワークの構築を行った<sup>10)</sup>。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・公正に移植を遂行するシステムを構築した(図2)。また，遵守する指針として日本組織移植学会のガイドライン<sup>13,14</sup>に沿うこととした。

膵島移植班での決定事項の文書化，および社会への公表・啓蒙のため，以下の小冊子を刊行した。①膵島移植の指針(1998)<sup>9)</sup>，②膵島移植を知っていますか?(1999，レシピエント啓蒙用)，③膵島移植のための膵臓提供について(1999，ドナー家族説明用)，④膵島移植の概要(1999，移植コーディネーター啓蒙用)，⑤膵島移植実施合意事項(2000)，⑥膵島移植実施マニュアル初版(2002)，第2版(2004)である<sup>10)</sup>。

2. 膵島移植実施の標準化

膵島移植を全国統一チームで行う目的のため，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・選択をマニュアル化，標準化した。

膵臓摘出・搬送：提供者(ドナー)は家族の承諾を得た心停止ドナーが主となる。脳死ドナーでは膵臓提供の意志がある場合には膵臓移植に用いることが原則であるが，適する膵臓移植レシピエントが存在しない場合は，家族の承諾を得た上で心，肺，肝，腎など脳死下臓器摘出後に摘出を行う。ドナー適応基準は日本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・搬送には膵臓保存に有効性が得られ<sup>13)14)</sup>，臨床膵島移植に広く用いられている<sup>15)16)</sup>，黒田らの開発した神戸大学二層法またはUW solutionを用いることとする。

膵島分離・培養・凍結保存：現在，米国ではThe Food and Drug Administration(FDA)が膵島分離施設を10施設に限定し，安全性，有効性の向上を目的にその分離行程を統一した方法で行うこととした<sup>17)</sup>。わが国でも統一した分離法・凍結保存法が理想であるが，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。しかしながら，現在の欧米先進施設での分離法の検討，膵島品質管理の点から以下のことを共通認識とした。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。凍結保存も各施設のマニュアルに従って行い，膵島分離・凍結保存行程は日本組織移植学会のガイドラインに沿ってQuality control(品質管理)を施行し，記録・保存する。

膵島移植においてはQuality controlは安全性，有効性の点で重要と考えられる。Quality controlは，感染のチェックおよび予防，膵島の機能評価の2点から行う。膵島分離・保存中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はstatic incubation(膵島インスリン分

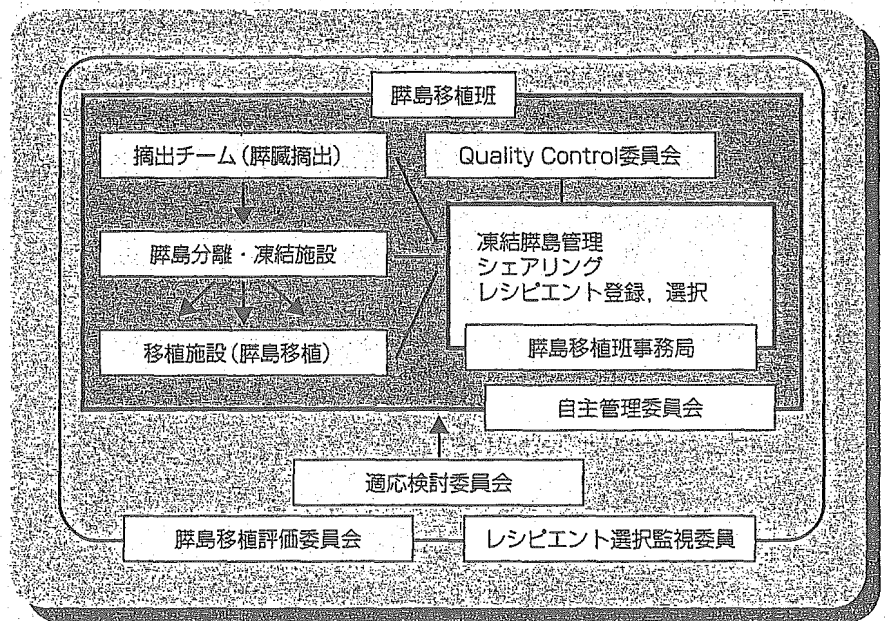


図2 わが国における膵島移植実施体制



泌能)の方法をマニュアル化して統一した<sup>10)</sup>。

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1に示す。膵島移植の適応は主治医により作成された膵島移植適応判定申請書<sup>10)</sup>が適応検討委員会において審査され決定される。審査の上で重要なことは内因性インスリン枯渇の証明、血糖

の不安定性である。2004年7月末日現在、すでに49名が登録されている。

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。膵島分離結果で表2の基準を満たした場合に、登録患者より選択して実施される。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(膵島移植の目的はインスリン離脱が原則であるので、特に当初数例は再移植、再々移植を優先する)、④待機日数。レシピエント選択に関してはレシピエント選択監視委員(図2)がチェックを行い、公平性・公正性を確認する。膵島移植法として現在、欧米の臨床で広く用いられているのは、経門脈的に肝臓内に移植する方法である。わが国においても最終的には移植施設が決定するが、本移植法を採用すべきであると考えている。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。Edmonton protocolの成功の最大の要因は膵島への毒性を最小限とするためステロイドを用いず、タクロリムスを低量にした免疫抑制法といえる<sup>6)</sup>。わが国においても当初はEdmonton protocolを実行することを原則とした。しかし現在、わが国ではシロリムスとダクリズマブは入手できず、移植施設の個人輸入に頼る点が問題点である。

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を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

表1 わが国の膵島移植適応基準

分離膵島が以下の条件を満たすときに、新鮮膵島を移植する。

1. 膵島量  $\geq 5,000$  IE/kg(患者体重)
2. 純度  $\geq 30\%$
3. 組織量  $\leq 10$ ml
4. Viability  $\geq 70\%$
5. Endotoxin  $\leq 5$  EU/kg(患者体重)
6. グラム染色陰性

表2 新鮮膵島移植の基準(参考)

国立病院機構 千葉東病院における膵島分離・凍結保存例

当院では1996～2004年6月まで膵島移植班事務局が、現在は関東甲信越ブロック事務局が置かれ、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・凍結保存を施行した。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18,693~491,040IEqとばらつきが大きかった。491,040IEqの例では後述するように、膵島移植に用いたが、他は凍結保存した。純度は30~80%であった。膵島機能の指標であるstatic incubationから算出したstimulation indexは $1.38 \pm 0.33 \sim 5.83 \pm 1.23$ で、分離膵島はすべてインスリン産生機能を有していた。高収量、高純度を得ることが新鮮膵島移植実施の必須条件であるが、8例の検討より、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ーションおよびヘパリン投与がなされること[結果として温阻血時間(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。今後さらに検討を重ね、収量、純度への影響因子

の解析および改善、障害膵からの有効な膵島分離技術の開発が必要と考えられる。また、現在は成績の点より新鮮膵島移植が優先されるが、心停止ドナーがほとんどで、レスピレータオフの頻度が低いわが国では、いわゆるmarginal donorが多く、新鮮膵島移植に利用できない低収量の膵島を凍結保存する必要性が高い。今後は提供していただいた膵島を確実に移植に用いるための優れた凍結保存技術開発も重要なテーマと考えられる。

国立病院機構 千葉東病院に  
おける膵島移植症例

ドナー：10代男性。死因：交通外傷、血液型：A型(+)、脳死診断の後、カニューレーションおよびヘパリン投与。WIT：5分、両側腎摘出後、膵臓を摘出。膵臓の灌流・冷却状況は極めて良好であり、直ちに二層法にて

冷却保存し、搬送した。

膵島分離：膵島分離は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Cell Processing Roomにて施行した。リベレース溶液にて膵臓を膨化したところ、膨化は極めて良好であった。膨化膵を独自に開発したメカニカルチョッパーで細切、二段階消化法にて膵臓を消化した。膵島精製はCOBE2991を用い、Euro-Ficoll重層法にて行った。膵島収量は491,040IEq(5,517IEq/g膵臓)と良好で、純度も50%であった。この時点で、新鮮膵島移植が可能と考え、膵島移植班事務局に連絡、レシピエントが選択され当院外科に入院となった。分離膵島はserum free mediumにて培養した。培養後の膵島数は364,653IEq、グラム染色：陰性、Endotoxin総量：2.29EU、組織総量：2.5mL、純度：75%と新鮮膵島移植の基準を満たし

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	$1.53 \pm 0.35$
2	心停止	40代	女	20	365		無	++	183,066	70	$5.83 \pm 1.23$
3	心停止	50代	男	3	346	+	有	++	60,120	60	$3.3 \pm 0.6$
4	心停止	10代	男	5	217		有	+++	491,040	50	$2.61 \pm 1.17$
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	$1.42 \pm 0.18$
7	心停止	60代	女	23	335		無	+	130,640	40	$1.38 \pm 0.33$
8	心停止	20代	女	30	242	+	無	+++	122,040	76	$2.95 \pm 1.65$

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

表3 国立病院機構 千葉東病院における膵島分離例

た。最終的に膵島は100mL生理食塩水+25%アルブミン液内に浮遊させた。

膵島移植：レシピエントは10代女性。5歳発症の1型糖尿病。移植前インスリン投与量は計48U、血中高感度C-peptide値は<0.05ng/mLであり、低血糖発作が頻回なBrittle型糖尿病である。糖尿病性腎症(一)、活動性網膜症(一)であった。膵島移植は当院血管造影室にて施行した。局所麻酔した後、超音波ガイド下に門脈(P8)穿刺し、4Frシース挿入後、4.2Frカテーテルを送り門脈造影を施行した(図3)。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。移植中は血圧、脈拍数、血中酸素飽和度、門脈圧を持続的にモニター

した。いずれも有意な変動はみられず、移植前後のpower dopplerによる門脈血流量にも有意な変動はみられなかった。移植完了後、4Fr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。移植当日は絶飲食、安静臥床とし、翌日、超音波検査、腹部CT検査にて腹腔内に異常のないことを確認し、安静を解除、食事を開始した。免疫抑制法はEdmonton protocolとした。移植後は合併症がなく、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から0.4ng/mLへと上昇した。インスリン離脱は得られなかったがQOLの著明な改善がみられた。今後、再移植によるインスリン離脱を目

的としている。

### わが国の膵島移植の将来展望

わが国の臨床膵島移植は、長きにわたる「膵島移植班」の共同研究、および厚生労働省、学会、日本臓器移植ネットワークをはじめとする関係各部門との協力体制の末、実現したばかりの医療であり、今後その真価が問われることになる。わが国では欧米に比してドナー数が圧倒的に少なく、しかも心停止ドナーが主となるため、ドナーの条件が厳しい、いわゆるmarginal donorがほとんどである。本医療をわが国で定着させるためには、条件の厳しいドナーからの有効な膵臓摘出、膵島分離の技術を改善していくとともに、優れた膵島凍結保存技術を開発し、収量の少ない膵島も移植に有効に活用していくことが肝要と考えられる。また、膵島分離・凍結保存・移植にかかる費用はすべて各施設の研究費などでカバーしているのが現状であるが、膵臓保存・膵島分離・凍結保存には巨額の費用を要する。また、膵島移植に必要な免疫抑制剤も高額であり、今後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。当院では1例の膵島移植を経験し、本医療のすばらしさを実感した。今後、さらに技術的・手技的な改善に努力するとともに、医療費のシステム構築や広く社会に受け入れられる医療とすべく、膵島移植班全体で活動していく所存である。膵島移植実施にあたっては

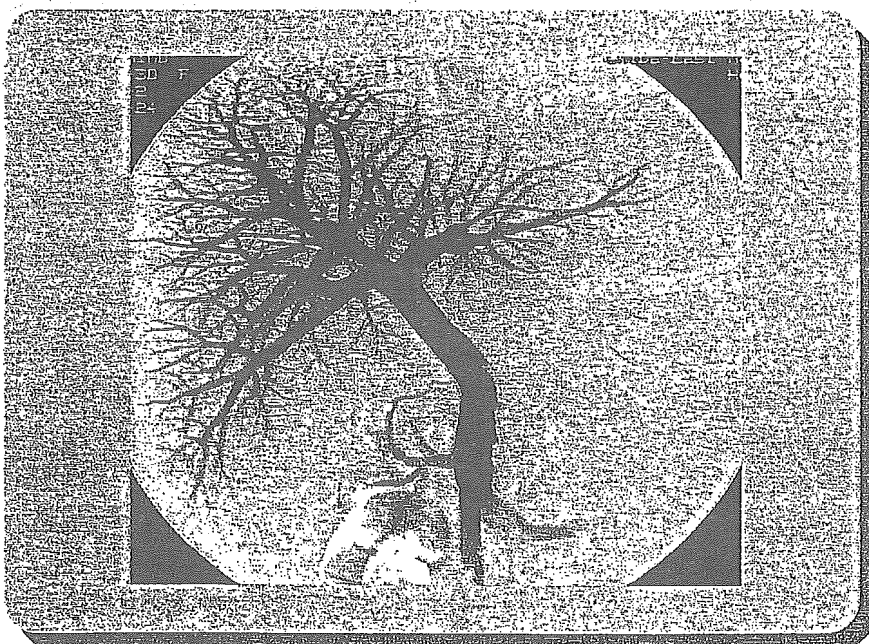


図3 門脈穿刺、カテーテル挿入、門脈造影

膵島移植班以外の多くの方々のご理解とご協力をいただいた。今後ご助言、ご批判をお願いして稿を終えたい。

謝 辞

膵島移植実現に、多大なご協力をいただいている膵島移植班メンバー諸兄の活動に深く感謝いたします。

●文 献

- 1) Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, et al : Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science* 292 : 1389-1394, 2001
- 2) Bonner-Weir S, Taneja M, Weir GC, et al : *In vitro* cultivation of human islets from expanded ductal tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 97 : 7999-8004, 2000
- 3) International Pancreas Transplant Registry : Annual Reports, 2003 Mid Year Update (<http://www.iptr.umn.edu/annualreports.htm>)
- 4) Najarian JS, Sutherland DE, Matas AJ, et al : Human islet transplantation ; a preliminary report. *Transplant Proc* 9 : 233-236, 1977
- 5) Islet Transplant Registry. Newsletter #1, Vol. 1, 1991 ([www.med.uni-giessen.de/itr/](http://www.med.uni-giessen.de/itr/))
- 6) 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
- 7) アルバート大学, 金 達也先生提供データ (personal communication)
- 8) 日本経済新聞, 2003年9月12日夕刊記事
- 9) 膵・膵島移植研究会 : 膵島移植の指針. 1998

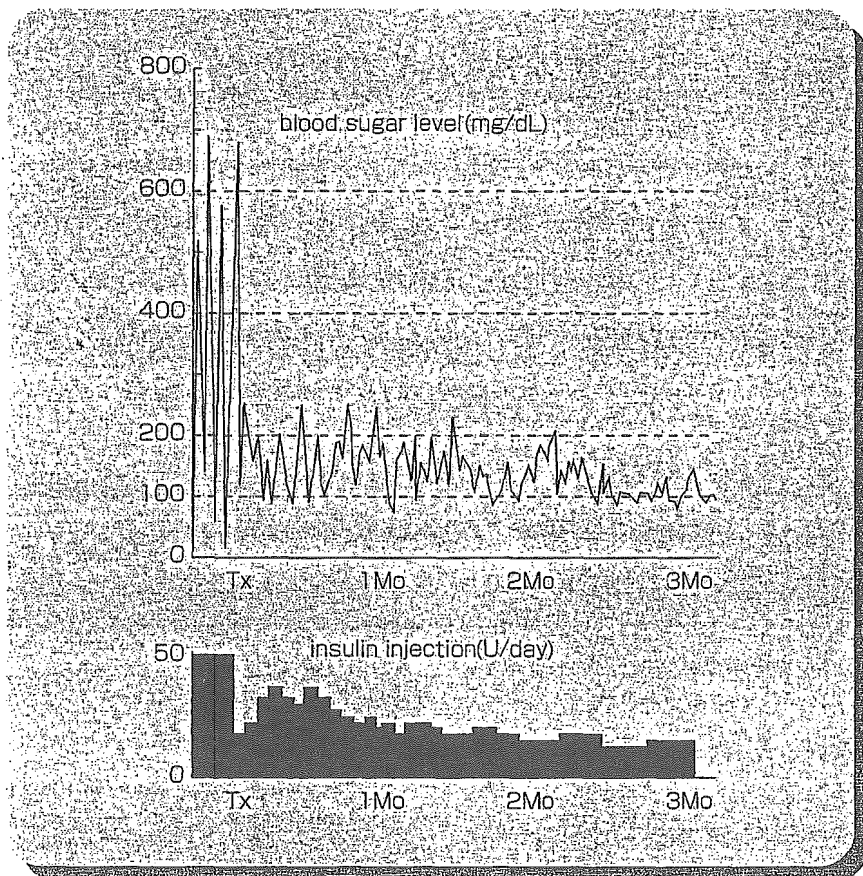


図4 膵島移植後の血糖値とインスリン投与量の推移

- 10) 膵・膵島移植研究会「膵島移植ワーキンググループ」: 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) 島崎修次, 北村惣一郎, 有賀 徹, 他: 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 : 35-44, 2002
- 12) 北村惣一郎, 島崎修次, 糸満盛憲, 他: 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 : 45-49, 2002
- 13) Tanioka Y, Kuroda Y, Kim Y, et al : The effect of ouabain (inhibitor of an ATP-dependent Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump) on the pancreas graft during preservation by the two-layer method. *Transplantation* 62 : 1730-1734, 1996
- 14) Hiraoka K, Kuroda Y, Suzuki Y, et al : Outcomes in clinical pancreas transplantation with the two-layer cold storage method versus simple storage in University of Wisconsin solution. *Transplant Proc* 34 : 2688-2689, 2002
- 15) Matsumoto S, Qualley SA, Goel S, et al : Effect of the two-layer (University of Wisconsin solution-perfluorochemical plus O<sub>2</sub>) method of pancreas preservation on human islet isolation, as assessed by the Edmonton Isolation Protocol. *Transplantation* 74 : 1414-1419,