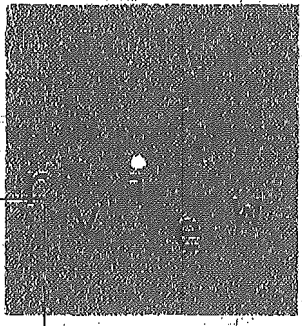


ライト兄弟の12秒間30m

2004年12月4日、高槻市生涯学習センター2階の多目的ホール。日本IDDMネットワーク全国シンポジウムin大阪で、松本慎一先生は基調講演「膵島移植の現状」の最後に、1枚のスライドを示した。「1903年、ライト兄弟が人類初の動力飛行に成功したときの写真です。今の技術からすれば、考えられないような飛行距離ですが、



僕はこのライト兄弟の「12秒間30m」の飛行が、宇宙飛行につながったと考えています」

2005年3月17日現在、日本における膵島移植は、生体移植1例、心停止ドナーからの移植11例。他の臓器移植と比較して、数字的にはまだまだ始まったばかりの移

植医療だ。糖尿病根治療法である膵島移植への思いを、松本先生はライト兄弟の飛行に例えて表現したのだった。

膵島移植は細胞点滴治療

ライト兄弟と松本先生の大きく異なる点、それは今日本において実施されている膵島移植が、実験的なものでは決してない点である。日本で初めて心停止ドナーから

の膵島移植が行われたのが、2004年4月7日、そして世界初となる生体膵島移植は2005年1月19日に実施された。海外に目を向けると、北米、ヨーロッパを中心に、これまで400症例以上で心停止ドナーからの膵島移植が実施されている。

日本における膵島移植を成功に導くため、経験ある医師が次々と帰国したことが、世界初の生体膵島移植につながったと言っても過言ではない。松本先生自身も米国ミネソタ大学、ワシントン大学にて臨床経験を重ねた経歴を持ち、興津 輝先生はメリーランド州立大学、

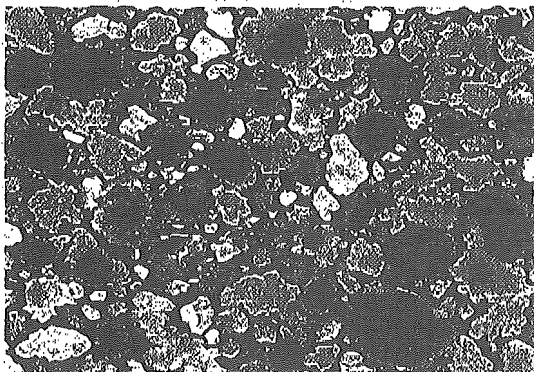
「ライト兄弟の飛行は大きく未来を変えたと思います」

世界初生体膵島移植チームリーダーに聞く

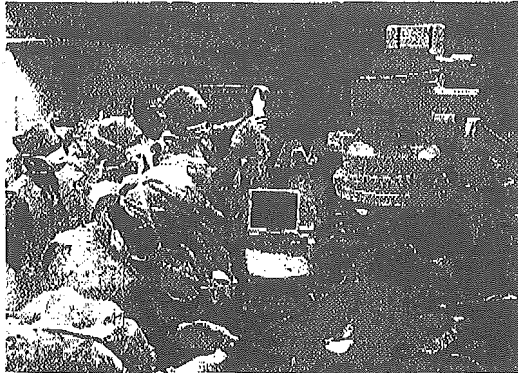
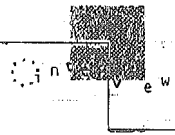
松本慎一

まつもと しんいち

京都大学医学部附属病院膵島移植グループチームリーダー。1969年大阪生まれ。1988年神戸大学卒業。同大学第一外科入局。ミネソタ大学移植外科、ワシントン大学移植外科（2001年には米国医師免許を取得）。ノースウエスト組織バンク主任研究員を経て、2002年より京都大学医学部附属病院膵島移植医療部助手。日本初の心停止ドナーからの膵島移植（2004年4月7日）、世界初の生体膵島移植（2005年1月19日）の立役者。膵島移植患者会名「松本ファミリー」がその功績を語る。



2005年1月19日、世界初の生体膵島移植手術でドナーから提供された膵島の画像（京都大学医学部移植外科膵島移植ホームページより）。50代の母親から1型糖尿病の20代女性への移植であった。2月6日、ドナーの母親退院、同月25日には膵島移植を受けた女性も退院。ともに経過は良好で、女性患者はインスリンフリーとなった。



2005年1月19日、世界初の生体膵臓移植手術が行われた。
(京都大学医学部移植外科膵臓移植ホームページより)

野口洋文先生はハーバード大学
ジョスリン糖尿病センター、岩永
康裕先生はシンシナティ大学、
永田英生先生はネブラスカ大学から
それぞれ雇因。5名の医師たち
を中心として、京都大学医学部移
植外科膵臓移植グループが立ち上
がった。

Dr. James Shapiroにより開発さ
れたエドモントン膵臓移植プロト
コル®に則り、松本先生をリーダ
ーに、国際基準に則った膵臓分離
施設である分子細胞治療センター
が2002年に設立され、あわせて

※エドモントン膵臓移植プロトコル：
2000年、カナダのエドモントンにあるアル
バータ大学のDr. James Shapiroが開発し
た臨床プロトコル。このプロトコルの特徴
として、①状態のよい脳死ドナーの選択、
②膵臓摘出から分離までの保存時間が最小
限、③膵臓分離後すぐに十分量を移植、
④免疫抑制剤にラパマイシンを採用の4点
があげられる。この方法によりDr.Shapiro
から膵臓移植を受けた患者7人すべての1
型糖尿病が根治したとの報告がある。

日本における膵
臓移植のプロト
コル、「京大膵臓
分離法」が開発
された。

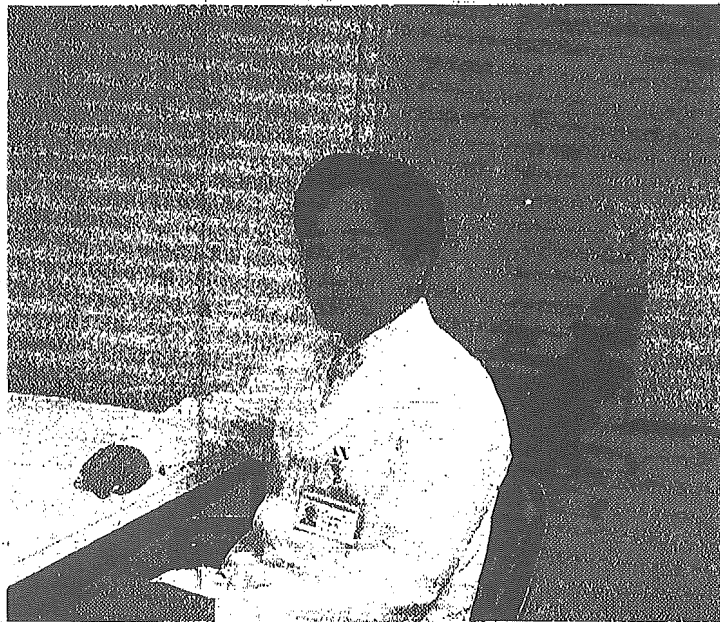
「日本において
は、脳死ドナーが
極端に少ないう
え、現状の臓器移
植法では、膵臓用
に膵臓を摘出する

ことができません。そこで、まず
は心停止ドナーから、そして生体
ドナーからの膵臓移植を検討する
こととなりました」

何より生体移植においては、ド
ナーの安全性確保が欠かせない。

ドナーからの膵臓摘出手術は3ー
5時間。正常な膵臓は、70%切除
しても血糖をコントロールするに
十分な膵臓が残ることがすでに解
明されており、2005年1月19日に
実施された世界初の生体膵臓移植
では、50歳代の母親の膵臓半分が
摘出され、娘である20歳代女性に
移植された。レシピエントの女性
は、移植後22日でインスリンフリ
ーとなり、約1か月後に退院、ド
ナーである母親はそれより一足早
く、膵臓摘出後18日で退院した。

なお、生体ドナーおよび心停止
ドナーからの膵臓移植は、次の手
順で行われる。①ドナーから膵臓
摘出、②膵臓保存、③膵臓分離、



④膵島純化、⑤レシピエントへの移植。具体的には、分離精製された膵島が点滴注入にてレシピエントの肝臓に移植されるといふもので、「細胞点滴治療」とも表現できる。手術時間は10～20分、局所麻酔下で行われ、レシピエントにとっても非常に安全性の高い手術である。術後は一般移植外科病棟に戻るが、経過が順調であれば、翌日には糖尿病内科に転科し、安静も解除されるとのこと。

「現在は、移植後2～3週間での退院を一つのめやすと考えていますが、将来的には入院日数の短縮を目指したいと考えています」

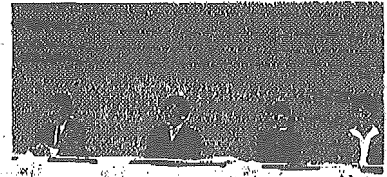


信頼関係を第一に

心停止ドナーからの移植の場合、通常2～3回の移植でインスリンから離脱、生体移植の場合は、移植1回でほぼ完全にインスリン離脱が可能になるという膵島移植。大切なのは、摘出した膵島を「いかに新鮮な状態で保ち、早い時期に移植を実施できるかどうか」と松本先生は話す。

「『移植』という言葉の印象から、膵島移植についてのきちんとした理解が広まっているとは言えないのが現状だと思います。私たちはレシピエントとなる患者さんに、また生体移植ではドナーの方にも術前にかかりの時間をかけてご説明を行います。今回の生体移植では、ドナーの方には5回ほどインフォームドコンセントを行いました。そのうえで患者さんが膵島移植を決心されたのですから、その治療に全力で取り組むのが私たちに課せられた使命です」

現在、膵島移植を受けることができるのは、血糖コントロールが困難な1型糖尿病患者さん、あるいは降性糖尿病の患者さんに限定されている。移植希望の患者さん



2004年12月、日本IDDMネットワーク全国シンポジウムin大阪で、講演者およびパネリストとして参加。写真左から2人目が松本先生。

およびその家族は、直接、京都大学移植外科に問い合わせることができるが、「移植前の適応検査において、それまでの治療経過のわかるカルテが必要です。必ず主治医に相談のうえ、移植を検討していただきたいですね」と松本先生。

インスリンフリーとなっても、基本的には一生免疫抑制剤を服用し続けなければならないのが移植医療の実状。患者さん側にも主治医との関係をきちんと保ち、自身の糖尿病療養生活とじっくり向き合う姿勢が必要となってくる。

冒頭の松本先生の言葉を思い返し、気づいた。未来を大きく変えたライト兄弟の飛行、それは、いわば膵島移植を実施した医療者と、「移植を受けたい」と決心した患者さんの「気持ち」であることに。

今後、その限りない可能性を想像するだけで、「糖尿病根治の時代」という未来が開けてくる。

(取材/片山ゆみ)

京都大学医学部移植外科膵島移植ホームページ：●<http://islet.erjko.com/>
膵島移植患者会「松本ファミリー」ホームページ：●<http://islet.jp/>

なお、2005年3月17日現在でレシピエント登録が可能なのは、京都大学のほか、次の4施設。

- ◇福島県立医科大学第一外科
- ◇国立病院機構千葉東病院
- ◇神戸大学医学部消化器外科
- ◇福岡大学医学部第一内科

The Japanese Journal of Diabetic Caring

糖尿病ケア

患者とパートナーシップをむすぶ糖尿病療養援助

特集 高齢患者さんへのケアを 再考しよう

施設取材 Watch the 糖尿病 Care

渡辺内科クリニック

interview

「自分だけの体ではない」
感謝と引き締まる思いで
いっぱいです。
仲谷満子さん

連載

体験して習得しよう! 糖尿病療養援助のコツ

自己管理行動確認

目で見て覚える クイズでわかる 糖尿病のクスリ

インスリン注入器 (1)

Do Notで学ぶ合併症をもつ糖尿病患者の運動療法

糖尿病腎症の患者さんへの指導は、安静にしすぎても、
むやみに運動を勧めすぎてもよくない!

合併症を防ぎたい、
その思いを胸に。

「膵島移植を決心したのは、
『合併症を何としてでも防ぎたい』
その強い思いからでした」

仲谷満子さん、48歳。約20年
にわたって続けてきた、インスリン
持続皮下注入療法（以下CSII）
に、2004年7月、心停止ドナーか
らの膵島移植にて終止符を打っ
た。インスリンからの離脱を目指

して、同年8月には2回目の膵島
移植を、そして2005年1月には3
回目となる膵島移植を受け、入院
にて血糖コントロールを十分に調
整したのち、3月18日、インスリ
ンフリーとなる。

お会いした印象は、19歳時か
ら1型糖尿病とともに生活を続

けてきたことは想像するほど、穏
やかな表情の女性です。笑顔
が言葉をなびかした。

「膵島移植レシピエント登録の
理由として、『インスリン注射か
ら解放されたい』という思いを抱
いている方も多いと思いますが、
私の場合は加齢にともなう合併症
のリスクが、何よりも怖かった。
若い頃は少々無理をしても血糖の
コントロールができていたのに、

ここ数年は規則正しい生
活を送っていても、数値
が改善しないことがある。
そのことに対する強い不
安感がありました」

移植前の仲谷さんの
HbA_{1c}は約8.0%。1回目
の移植後、約10日で2回
目の移植。その時点で、
移植前40単位だったイン
スリン投与量が、15～18
単位に。そして3回目の
移植後、約2か月でイン
スリンから離脱した。

CSIIとともに
生きてきた20年。

仲谷さんは薬剤師を目
指し入学した薬科大学在
学中、1型糖尿病を発症。
19歳のときだった。25歳

「自分だけの体ではない」 感謝と引き締まる思いで いっぱいです。

仲谷満子

なかに・みつこ

大阪市在住。薬科大学在学中の19
歳の時に1型糖尿病を発症。その
後、7年間はインスリン注射を行
っていたが、26歳から46歳の約
20年間、インスリン持続皮下注
入療法（CSII）にて療養生活を送る。
必死の努力にもかかわらず血糖コ
ントロールの悪化が認められたた
め、膵島移植レシピエント登録を
決意。京都大学にて第1回目：
2004年7月27日、第2回目：同年
8月5日、第3回目：2005年1月7
日と3回の膵島移植を受け、3月
18日、インスリンフリーとなる。
現在は免疫抑制剤の服用のみ。膵
島移植患者会「松本ファミリー」
の設立メンバー。



2005年4月7日、大阪市内のホテルで。退院から約1か月後の仲谷さん。同日夕、テレビのドキュメンタリー番組で仲谷さんのことが紹介されていた。「私でできることがあれば、できる限り協力したい」。

まではインスリン注射にて血糖をコントロールしていたが、26歳のときにCSIIに出会い、デバイスを切り替えることに。その際の動機も「注射針が痛いから」という理由ではなく、とにかく合併症の発症を避けたい、ということからだったという。

仲谷さんは自身の性格を「プラス思考」と分析する。仕事場においても面接時はもちろん、上司や同僚にも自分の体のことは率直に話をしてきた。そのほうが自分自身も生きやすいですから、と仲谷さんは話す。

膵島移植を受けるまで。

その仲谷さんの前向きさが功を奏して、会社の同僚が「膵島移植」という治療法があるらしいとの情報を運んできてくれた。

「どんな治療法なのかな、と思って、大阪で開かれた講演会を聞きに行きました。2002年のことだったと思います。当日のお話では、私よりももっとコントロールの悪い患者さんが対象、という印象を受けました。なので、すぐに移植は無理でも、登録だけはしておこうと思い、同年、登録入院をしました」

そして2年後の2004年7月初

旬、京都大学で心停止ドナーからの膵島移植が受けられそうだと、との電話連絡があった。

「実はこのときを含めて2回、移植を断っているんですよ。というのは、私にとって生活の中心は『仕事』でしたから。今でもそれは変わりません。体がつらくて会社を休んだこと

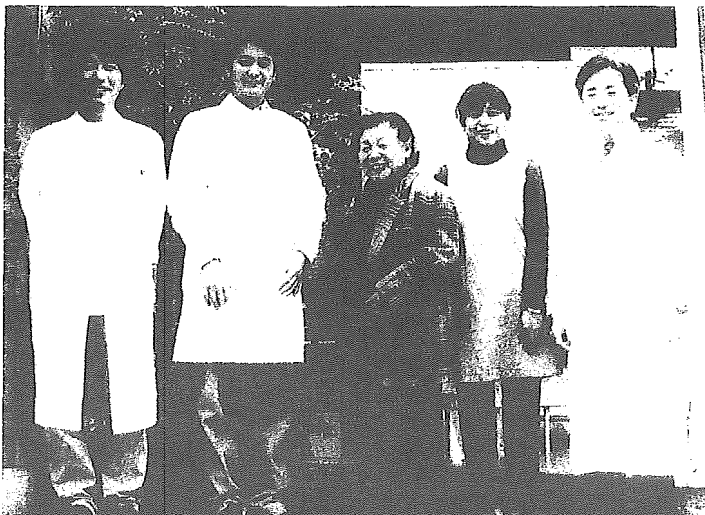
は、過去に一度もないんですよ」と仲谷さん。糖尿病と正面から向き合ってきた人だからその言葉だろう。

「覚悟して登録をしたはずだったのですが、電話連絡を受けてか

ら、移植を受けるか受けないか1時間以内に返事をするという状況でした。会社に迷惑をかけられない、他の人たちの負担になってはいけない。その思いが強すぎて、最初の2回は断ってしまいまし



27歳の夏。その頃通っていたスイミングクラブの友人たちと、初めての剣岳登山。右の腹部にCSIIポンプが見える。「低血糖の連続で、ポーチの中はすべてブドウ糖とハチミツ。かなりつらかった思い出がありますね。今、思えばいい思い出ですが(笑)」と仲谷さん。



2005年3月10日、仲谷さん退院間近の日に。左から、大きい存在である主治医の野口洋文先生、温かく優しい岩永康裕先生、毎日病院まで通ってくれた仲谷さんのお母様、仲谷さん、心が広く大きい膵島移植グループチームリーダーの松本慎一先生(仲谷さん談)。



た。先生にはかなり説得されたのですけれどね」

ちなみに、心停止ドナーおよび生体ドナーからであっても、レシピエントへの移植後、良好な経過を保つためには、摘出後の膵島をいかに新鮮な状態で保ち、かつ早い時期に移植ができるかどうかにかかっているとされている。

「そのことも登録時には、きちんと説明を受けて納得していたつもりだったのですが、『いざ』となると、なかなか気持ちの整理は難しいものですね。でも、2回断ったあと、会社の社長、専務と偶然話す機会があったんです。そのときに、これまでのいきさつを話したら、『どうして断ったの!? そんなチャンスは滅多にないこと。今度連絡があったら、絶対にお受け下さい!』と、反対に叱

られてしまいました。輝く人『SHEEN MAN』という社名通りの社長と専務で、この言葉のおかげで今があります」

過去2回は「受けない」と自分の意志で決心したものの、今度は「チャンスだったかもしれないのに、どうして断ってしまったんだろう」と後悔の念に苛まれる日々が続いた。

そして、忘れもしない2004年7月某日の夕方。会社で後悔のあまり涙が出て止まらなかったそのとき、電話のベルが鳴った。声の主はそれまでも2回、心停止ドナーが現れたとの連絡のあった京都大学医学部附属病院膵島移植グループチームリーダー、松本慎一先生。

「今回も断わられるとは思いますが、念のためお伝えしておきます。心停止ドナーが……」[受けます!]

松本先生が話し終わろうとするその前に、仲谷さんは即答していた。

より真剣に生きなければという思い。

移植後は、「より真剣に生きなければ」という思いが強くなっ



36歳の秋、六甲山へ登山した折に仲よし3人組で。「どんなときでも、精神的に支えになってくれる友人たちの力は本当に大きいです」

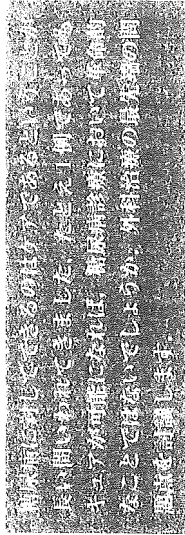
たという仲谷さん。ドナーのこと、膵島移植に携わる医師たちのこと。それらすべてを含めて、「生かされている」という感謝の気持ちと、「自分一人だけの体ではない」という引き締まる思いがあふれ出てくるという。

「膵島移植は、他の臓器移植と違って、『移植しなければ生命が維持できない』という緊急性は少ないですね。インスリンを一生、きちんと打ち続けてさえいれば何とか生きられるのですから。そのぶん、自分の生き方が問われる医療だと思います。現状維持か可能性にかけるか。私は可能性にかけて、よかったと思っています」

患者さんの強い意志と、信念ある生き方。膵島移植のあるべき姿を教えられる。(取材/片山ゆみ)

Clinical islet transplantation—surgical point of view

糖尿病の外科治療—膵島移植の歴史と現状



出席(発言順)
 山田祐一郎 石井 均
 松本 慎一 石井 均
 佐藤 利彦 石井 均

膵島移植に至った経緯

石井 膵島移植の経緯ですが、京都大学で内科と移植外科とどちらから動きはじめたのですか。

山田 最初は、移植外科の田中敏一先生(前京都大学医学部附属病院院長)から「膵島移植をやらう」というお話があったので、外科とともに、内科も加わりチームが発展しました。

石井 外科が先だったのですか。松本先生、外科側の原点についてお話しください。

松本 特に1型糖尿病は、末期になると腎不全になって透析が必要になります。その中で、アメリカで膵・腎臓移植が始められたのですが、腎臓移植をしても、糖尿病性腎症が再発してしまう。そこで1960年代です。そして、70年代に膵島移植が始まったのですが、なかなか技術的なハードルが高くて、膵臓移植が先に始まりました。

1990年代前半になると、最初は10%に満たなかったのが10%を超えて、いろいろなお話から少しずつ成功例が報告されて、1年後に約30%のインスリン離脱率が得られるようになって、2000年にはアルバータ大学から、7人が7人とも100%治ったという報告がありました。

ちょうどそのとき、私はミネソタ大学でDr.

Heringが膵島移植を立ち上げようということに参加していて、同じように免疫抑制剤のラパマイシンを使った、ステロイドフリーのブタの実験をやっていたのです。ブタがだいたい治るようになって、「さあ、臨床ができるぞ」といっていったころ、先にエドモントンからうまくいっているという話を聞きました。

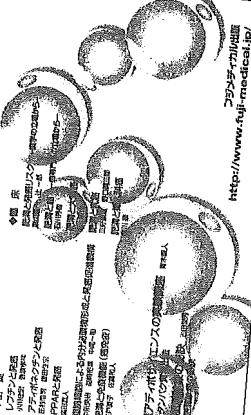
あの発表の直後に、当時のアメリカのクリントン大統領が、これはすごく大事な治療だからと言って、国家予算を使ってくれました。それが2000～2001年のことですが、アメリカやヨーロッパの施設がたくさん手を挙げました。私もアメリカにいたので、シアトル地域の膵島のプロジェクトにクルートされて、そちらでmulti-centered trialを始めました。

膵島移植を行うと、実際に患者さんのQOLが劇的によくなるのです。エドモントンプロジェクトによって、2回、3回の移植が必要なのですけれども、1回移植するだけでかなりコントロールがよくなって、患者さんに喜ばれて、これはすごくいい治療だと思えました。それまで、ミネソタ大学で膵臓移植をやっていたのですが、けっこう大

季刊誌

Adipose Science ⑥
 脂肪細胞からメタボリックシンドロームまで
 Professor Paul Zimmet
 井上修二

脂肪細胞と癌、アディポサイエンス
 特集



脂肪細胞研究の専門雑誌

Adipose Science
 脂肪細胞から
 メタボリックシンドロームまで
 最新第6号発刊!

編集主幹
 松澤 佑次 (住友病院院長、大阪大学名誉教授)
 中尾 一和 (京都大学大学院内分代謝内科教授)
 春日 雅人 (神戸大学大学院情報代謝、消化器、腎臓内科教授)
 森 昌朋 (群馬大学大学院腫瘍内科教授)

最新号特選
 脂肪細胞と癌、アディポサイエンス
 最新号特選
 高血圧とアディポサイエンス

最新号特選
 肥満「症」の基礎と臨床
 最新号特選
 膵臓移植

見落としてはならない肥満症を構成する疾患

最新号特選
 メタボリックシンドローム
 一新ガイドラインに基づく対応とその重要性

最新号特選
 The Brain-Adipose Axis
 アディポサイトカイン

最新号特選
 Lipodystrophyの病態と治療

最新号特選
 肥満「症」の基礎と臨床

最新号特選
 多形性膵臓がん

最新号特選
 アディポサイエンスの実験講座 / Meet the Professor / 肥満診療の秘訣 / 私と肥満研究 / 肥満症治療の最新

最新号特選
 アディポサイエンスの最新号 / Meet the Professor / 肥満診療の秘訣 / 私と肥満研究 / 肥満症治療の最新

最新号特選
 アディポサイエンスの最新号 / Meet the Professor / 肥満診療の秘訣 / 私と肥満研究 / 肥満症治療の最新

最新号特選
 アディポサイエンスの最新号 / Meet the Professor / 肥満診療の秘訣 / 私と肥満研究 / 肥満症治療の最新

本誌の編集方針と特徴
 ◆特集企画の核となる4つのテーマ

最新号特選
 肥満症・メタボリックシンドローム

最新号特選
 脂肪細胞分化異常

最新号特選
 アディポサイトカイン

最新号特選
 中枢性肥満制御

最新号特選
 基礎と臨床をバランスよく構成

最新号特選
 定期購読の有用性

最新号特選
 年刊購読料 10,500円 (送料別)

最新号特選
 年刊購読料 10,500円 (送料別)

最新号特選
 年刊購読料 10,500円 (送料別)

最新号特選
 年刊購読料 10,500円 (送料別)

変なのです。膵臓と腎臓を両方入れて、膀胱をドレーナージュすると、膀胱炎が起こったりして、移植後肺炎になったら大変だということもあって、うまくいったらちゃんと治るのですが、そうなるまでの過程が大変でした。それに比べて膵臓移植の場合は、やたら次の日からケロッとよくなって、侵襲がぜんぜんないような感じですが、「これは素晴らしい。ぜひ追究したい」と考えていいました。

□膵臓病一発生から5年経つまで

田中 田中一先生から声がかかったんです。1997年に留学した当初に、田中先生が、たまたまミネソタ大学に膵臓移植の講演にいられたことがあって、そのときに、お相手をしたことがあったんです。膵臓で留学していると云ったら、そのときに田中先生が、「私はいま肝臓をやっているけれども、何年かしたら呼ぶから、膵臓をしっかりと勉強しておいてください」と言われました。

それで、日本へ帰るたびに田中先生のところへ行っ、状況を話しているうちに、膵臓移植が成功したという情報が田中先生に届きました。というのは、Dr. Shapiro という、エドモントンプロトコールを発表した人が、膵臓移植の勉強に京都大学へ来ていたのです。それで、田中先生と一緒に膵臓移植をしていて、彼が膵臓移植を大成させられているらしいぞ、ということで、私が京都大学に呼ばれたんです。

日本で本当にできるのかなという思いもありました。いくつか問題があって、1つは設備でした。アメリカやヨーロッパにはセルプロセステーターといって、クリンルームを備えた施設が標準になっていて、日本にそんな施設があるのかなと思っていたんです。そして、輸血細胞治療部の前川平教授が、将来細胞治療のためにその施設が要るということで、全米で調査をしていたんです。それで、たまたまミネソタ大学の膵臓の施設を回られて、「こんなのが要るんだ」ということで、私がアメリカにいるときに、膵臓ができるような部屋がある程度できていたのです。

あとはドナーの問題だけだったので、帰国するときは脳死ドナーがほとんどないので、帰国するとき

には、生体ドナーの膵臓移植をやらうと思いがから帰ってきたのですが、倫理委員会の前の小委員会の段階で、いきなり世界でもやっていない生体から入るのはリスクが多いとか、いろいろな解決すべき問題点を言われて、そうこうしている間に、心臓死ドナーの膵臓移植のプロジェクトの話が、膵・膵臓移植研究会のもとで続いていたのです。そこは、膵臓を凍結保存して、凍結した膵臓を集めて移植しようというルールだったのです。当時の、エドモントンのプロトコールは、できるだけ保存時間を短く、しかもできるだけフレッシュな状態で移植しようというもので、ちょっととスタンスが違った。世界で凍結しているところはないから、取れたらできるだけフレッシュな状態で移植しようという話をもっていったのです。

□2004年1月最初の七つの膵臓の分離、2004年4月膵臓移植を行う

松本 それまでに、ブタの膵臓分離、心臓死ドナーにあわせた技術的な改良を重ねていたのですけれども、七つの1例目の膵臓を分離すると、一発で、移植できる30万個以上きれいな膵臓が取れたのです。「これならもう移植できるの」と思いながら、当時のルールのとおり凍結保存したのですけれども、凍結保存してしまつと、どれぐらい起きてくるかわからなりました。「日本で、心臓死ドナーでやってもフレッシュな状態で移植できまじょう」ということを示して、いわゆるエドモントンの移植のクライテリアを満たすような膵臓が取れた場合は、凍結せずに移植しようじゃないかというところが、ちょうど1年前の3月に、膵・膵臓移植研究会のワーキンググループの会合で決まったのです。

その前に、2003年10月に倫理委員会を通過していますが、その時点では新鮮状態で移植するかどうかということも議論していたのですが、2004年3月にエドモントンタイプの患者さんに、膵臓を取れたら移植しようということになって、それで4月の第1例目を行いました。

石井 いま、1例目までのお話をしていたいたのですが、先ほどミネソタで膵臓移植すると翌日から元気になっているとおっしゃいました。それ

を見られたときの話をもう一度聞かせてください。

松本 膵臓移植の場合、ドナーが出ると患者さんをすぐに呼ぶ。それで患者さんが来られるんですが、「移植をやりますよ」といって、局所麻酔なので、「いまってますよ」と会話しながらやる。それで、翌日というよりも、やり終わったあとに本人は元気にしており、いちおう安静にしてみてもいいのですが、患者さんにはぜんぜん侵襲はありません。何かの検査が終わったぐらいの感じです。患者さん自身、最初は「何があったの？」みたいな感じですけど、血糖を測ると「なんか、すごくいいじゃない！」ということ、いろんな表現をされて喜んでおられました。受けられる方は、本当にプリトル型な方ばかりなので、今までのような血糖値の上下変動がなくなつたかということもよく言われていました。

□倫理委員会の申請

石井 倫理委員会の申請について教えていただけますか。

松本 膵臓移植するには倫理委員会の申請が必要です。最初は、日本で心臓死という話の前に、田中先生の発想もそうです。生体での肝臓移植が行われているので、安全性に関しては、ミネソタ大学の生体膵臓移植に準じた安全性の話をし、膵臓の効果に関しては、いわゆる脳死ドナー膵臓移植の効果の話がある程度使っていました。生体の場合は、それよりさらによくなるだろうというところが予想されるのですが、生体の場合は、膵臓が半分しか使えないということ、その半分の膵臓からどれくらい膵臓が取れるのかというのが、解決すべき問題点になるとアメリカにいたときから考えていて、アメリカで実験をしていたのです。

ヒトの膵臓をちよつと半分切つて、頭半分から、お尻半分から、膵臓全部からはいくつもの膵臓が取れるかを見ました。よく、頭のところは分厚くて消化ができなくて、あまり取れないといわれていたのです。それで、後ろ半分だけでもけつて取れるんじゃないかということ、実験してみると後ろのほうがよく取れるのはもちろんですが、全部使うときとあまり使わない、平均する

とあまり数が変わらなことがわかって、生体では後ろ半分だけでも取れる。

それで倫理委員会の書類を作つて、「こういう形でできますよ」というふう提示していたのですが、日本人にそれがあてはまるのかといつか課題をいわれました。ドナーの安全性のクライテリアもみな海外のものだけれども、日本人の糖尿病の背景を考へてというので、山田先生に登場していただいて、日本人の糖尿病と向こうのクライテリアをみていただいて、日本人のドナーとして、ある程度整合性のあるようなクライテリアを作つていただいたのです。

あと、生体ドナーを使ってまで移植をしないといけない患者とは、どんな患者なのかはたしかに難しいハードルでした。ある程度のコンセンサスが得られたのは、かなりQOLが悪くて、本当に歩行できないか、そのあたりも山田先生にお願いして、たとえば無自覚の低血糖がある程度あるとか、最終的には、生体ドナー膵臓移植の、ドナーおよびレシピエントのクライテリアを山田先生に作つていただいたのです。

ですから、生体ドナー膵臓移植というのは、いまは日本では行われていません。

□膵臓病から膵臓移植

石井 倫理委員会の審査の段階で、クライテリアをしっかりと決めなきゃいけない、それも曖昧なものではなく、数値化したものでなければいけないといわれていたのです。エドモントンははじめ、レシピエントなどのクライテリアはありますが、アメリカの場合は、日本人では、いままでほとんど報告のないようなデータしかありませんでした。それを日本にもつてきても、正常時のデータもないわけですから、難しいだろうということ、日本には、正常人のOGTT(oral glucose tolerance test)やグルカゴンのデータはたしかにありますが、それを基に、これぐらいだったらCペプチドが枯渇して、これぐらいだったら半分とつても、まったく正



山田祐一郎氏 (京都大学糖尿病・栄養内科学)

倫理委員会の審査の段階で、クラリアスをしっかり決めなきゃいけない、それとも曖昧なものではなく、数値化したものでなければいけないといわれていたのです。

常で大丈夫だろうと考えられるようなデータを出して、それを基に倫理委員会にもう一度申請しなおしたという経緯です。

□山田祐一郎氏のクラリアス

山田 レシビエントに関しては、Cペプチドが完全に枯渇しているというのが、1つの基準ですが、問題点として、Cペプチドの測定値が方法によって違うということがあり、とくにRIA測定すると、けっこう高めに測定されていますが、いまはELISAで低いところまで正確に測れるようになってきています。そういうこともあり、ベースの値が0.3 ng/mL未満で、負荷しても0.5 ng/mLを超えないというクラリアスにしました。

全国の糖尿病の医師が認めるようなクラリアスアじやないと駄目だ、こちらが勝手に出したものでは駄目だといわれたのです。この値は劇症1型糖尿病でもインスリン枯渇の定義として使われていました。劇症1型糖尿病の基準を使って、0.3と0.5で、尿中Cペプチドも10を超えないということとで、インスリン分泌が枯渇していると定義しま



佐藤 利彦氏 (大阪市立総合医療センター 総合内科)

リスクとペネフィットを考えたと同時に、ペネフィットがあるというのは十分考えられます。いちばん困っているのは、1型糖尿病の人のメンタルサポートです。

した。本当は低血糖の定義というのもしなかったのですが、無自覚低血糖ですから、なかなか現実的に数値化するのには難しいので、その代わりに専門医が6カ月以上診療しても血糖コントロールが困難というのを基準に加えました。1型糖尿病のコントロールというのは、ある程度慣れた人がやらないとまったくうまくいかないということが経験的にわかっていますので、少なくとも6カ月は経過を診て、そのうえでさらに、その人に適応があるかどうかを判断するわけです。

この段階で専門医に6カ月診てもらおうし、少なくとも1回は私たちの科に入院してもらって、それでもなかなか難しい、そういう基準をもってレシビエントの基準にしたわけです。先ほどの、心臓死のレシビエントの基準もあつたのですが、より数値を明確にして、なるべく曖昧なところをなくしてやろうということでした。

山田 たえば重症の低血糖が何回とか、ケトアシドシス何回とかは入れられなかったんですか。

山田 DKA(diabetic ketoacidosis)なら可能です



松本 慎一氏 (京都大学臨床移植医療部)

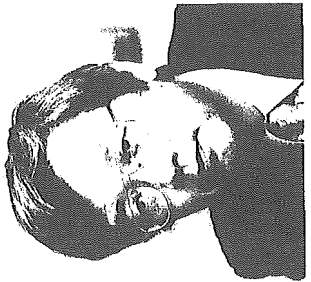
総合的に見て、ドナーのリスクも含めてペネフィットを十分に考え抜かれた結果、こういう結論に至ったということで、「ゴーサイン」が出たのです。

が、無自覚低血糖が何回あったかというのは、なかなか数値化しにくいので基準にしませんでした。数年前、ちよと松本先生がいらした頃には、交通事故の発生を防ぐため1型糖尿病患者から運転免許を取り上げるという問題もあり、無自覚低血糖は生活上の問題も引き起こし、生命の危機もたらすということで、いちばんわかりやすいんじゃないかというのが主たる理由です。

石井 これが、レシビエント側のクラリアスとして申請されたわけですね、ドナー側は?

□ドナー側のクラリアス

山田 ドナーに関して、1つはOGTTをやつて、それは正常値だけにとどまらず、インスリン分泌もまた完全に正常であることを求め、インスリン・ジェニク・インデックスで判定し、0.5を下回れば糖尿病発症リスクが高いということがわかっていますので、0.5を超えていることが条件としました。また、肥満している人は、将来糖尿病になる1つの環境因子です。ですから、肥満をしないということとBMIが25未満であることとをうふうに決めました。



石井 均氏 (天理よろづ相談所病院 内分泌内科)

臓器移植後は、ライフスタイル上の注意も必要になります。いままでの治療の流れの繰上で、一歩前に出た治療と理解すべきなのですね。

あとは年齢とか、それから家族歴がないことで、環境因子と遺伝素因の両面から、現在糖尿病でなく将来の糖尿病の発症リスクが少くない人で、ドナーとして提供していただいてもよかりリスクは少ないんじゃないかと判断しました。

山田 最終的に、小委員会が倫理委員会にあげて、倫理委員会はその後で、生体に関しては条件付で承認ということを決めました。その条件の大きなものの1つが、当初は1例ごとに倫理委員会にかけようとしたことでした。だから、やるたびに倫理委員会にかけようということとで、実際に、生体の臓器移植の1例目を倫理委員会にかけました。

□最終的に生体臓器移植の道筋がどうなるか

山田 2003年に生体臓器移植をやつていいということとで、2004年に1例目の症例を出したんですけれども、その1例目に関しても、何回か小委員会の討論がありました。といいますのは、心臓死ドナー臓器移植が先に始まったので、「その方は、心臓死ドナーの臓器移植で待てないのですか」というのが、いちばん大きな課題だったのです。それ

を出したのが9月ぐらいで、それまでに登録患者さんが40人くらいいました。2004年1年間で、月1回ペースで移植をしているのですが、だいたい2回、3回の移植が必要なので、年間、できて5〜6例という計算ですから、30人、40人ですと5〜7年ぐらいの計算になります。

1例目の患者さんは、無自覚低血糖もあって、母親の提供の希望が非常に強かった。そういうこともあって、1例目ということで、インフォームド・コンセントを、母親に言わせれば「5〜6回開いている」というぐらいに、何かあると倫理委員会に言われて、倫理委員会に言われるたびに「こういうリスクもありますよ」と、毎回説明していたのです。また小委員会で「こういうリスクは話しましたか」といわれると、「わかりました。話します」ということで、母親は、何度も「こういうリスクが…」と。まあ、十分リスクを理解してくださいたというのが趣旨だったんですが、最終的にOKが出たのが2004年の12月です。

小委員会で、かなりいろいろなやり取りがあったので、倫理委員会にあげたときには、全会一致でOKをいただいた。リスクはあるけれども、本人も理解しているし、効果を考えてやる価値はあるだろうということ、倫理委員会で反対された方はぜんぜんいなかったのです。総合的に見て、ドナーのリスクも含めてベネフィットを十分に考え抜かれた結果、こういう結論に至ったということ、で、「ゴーサイン」が出たのです。

石井 それが生体臓器移植の1例目ですね、最初の何例かは京都大学で診ておられた？

石井 1例目は京都大学でもと診ていた症例です。2003年の10月に、京都大学でも臓器移植の承認を得て、それから京都大学で実際に患者のリクルートを始めました。レシビエントも3〜4年前から私の外来にかかっていました。許可がおりれば申請しようということにしていて、1月か2月に申請を出して、すぐに承認をいただいたという経緯です。

石井 たえばその1例目に関しては、本当に1例目はこの人でいいか？というようなディスカッションもあったのでしょうか。

石井 私たちは臓器移植ワーキンググループのルールで行っているのですが、私たちが「この人にやりたい」といっても、事務局が「この人にしろ」と言ったら、そうしないといけないのです。石井 なるほど、それで、1例目はどんなふうでしたか、緊張されました？(笑)

石井 すごかったですね(笑)。臓器移植の分難は、1月にやった時点ですごくいいのですが、1例だけなのでまたまかもしれないかと思っただけです。そのときにも、非常にきれいな臓器が取れて、「これはすごい。ぜひ移植したい」という感じでした。それを倫理委員会にあげて、事務局にあげて、レシビエントのデータをいじりました。その方は、ちょうど血糖コントロールのために入院されていたのです。その方が一番に選ばれました。

石井 倫理委員会の意見も、まだ、いろいろなデータを集めて、その審査もしてやるということ、それで遅れた面もありますし、ワーキンググループのメンバーからも、1例目をやるにあたって、いいのかわるかということが話題になりました。

石井 ワーキンググループのメンバーで、「まだ早稲いじゃないか」という意見の方もいました。全体としてやるということになっていきますので、適用判定を、本来リストをいただいた時点でできるのですけれども、1例目なので、「ほんとうにいいんだろうか」というような意見も、メンバーの中から出たりしたのです。

石井 感染症に関しても、データが全部出るまでにちょっと時間がかかりました。腎臓移植のカップリングで、ある程度の検査は終わっているんですけど、臓器独特の検査もあります。移植するのに、われわれがいちばん慎重なのは、感染症の問題に関して、本当にクリアできているのかということ、1例目をやるときには、一挙にいろいろなことが表面化して、ほんとうにいけるのかをちゃんと追究しないといけない面があった。臓器移植してから移植をするまでに、数時間かかりました。

石井 臓器移植から移植まで、い

ちばん緊張したことは何ですか。

石井 「移植させてくれるんだろうか？」ということ、(笑)。この臓器を、また凍結しないといわれないかと思っただけです。それがいちばんドキドキしましたね。

石井 感染症のチェックについて、ドナーのほうは、迅速なチェックが可能なのですか。

石井 ドナーのほうは、通常は心臓死になる前に、臓器の状態になりますので、その段階で、心臓死ドナーといっても、すぐに死んでしまった方は、なかなか同意が得られないので、通常は臓器の段階を経るんです。ですから、その臓器の段階で、ご家族の提供の意思があるかと…。でも、「臓器死の提供は嫌だ」、あるいは臓器死で提供するのはカードがなかったり、条件が揃ってないかたたりすることがあるので、心臓死まで待つてくださいたというのが大半ですね。

石井 そのあいだに、提供の意思があるということになれば、必要最低限の検査が済んでいるのです。ちよつと乖離があるのは、腎臓の検査よりも臓器のほうで少し詳しい検査が要たりする。というのは、臓器移植というのは、組織移植になるので、組織移植のほうで感染症の検査が少し厳しいです。そういうこともあって、臓器移植に特別にしなければいけない検査もある。

石井 そのあとで、ゴーサインが出た。

石井 はい。あとは、放射線科の先生に門脈にカテーテルを入れていただくときに、けっこう上手、下手があるので祈るような思いでしたが、スムーズに受けました。あとの移植自体は、点滴で落とすだけなので、それほど問題はいいです。石井 今度の臓器移植に関していうと、あまり外科的な要素は少ないですか。

石井 レシビエントに関してはそうなんですけれども、臓器移植のほうで技術的に難しいというのがあります。臓器を取りたいときも、すごくいい状態で摘出しなければいけません。それと、分離するにも細心の注意を要ります。分離中ポイントがいくつかわかって、1つでもこけると失敗するんです。ですから、臓器移植の緊張感はかなり高いです。

石井 なるほど。手術といたらレシビエント側

のことばかり思ってたけれども、そうではない。

石井 臓器移植のほうは、臓器移植のほう

石井 ドナーの手術から臓器を分離するまでに、厳しい注意を要するんです。臓器になってしまったら楽なのですが、ドナーは、先ほど言ったように臓器の状態です。臓器が停まって、すぐに臓器がなくなるといけません。臓器の段階でご家族の意思がある程度固まっています。腎臓提供が一般によくやられていて、そのときに臓器のための臓器も一緒にできますよという話を、たまたましていただけの場合、われわれがさらに詳しい話をすると、手はずになっていくのです。

石井 われわれは移植サイドなので、最初から前面に出られないですね。「ほしがついていく」ということはできない。コーディネーターのほうから、ご家族の意思の連絡があって、さらにご家族から、臓器を提供したらどんなことになるのかの説明がほしいといわれると、われわれが行く。最近では、医師がそういうことに立ち会うのはあまりよくないというので、専属のコーディネーターがいて、臓器移植とはこういうものだと説明します。

石井 手術創が大きくなるといってよく聞かれるんですけども、腎臓の手術創で完全にできます。それから、臓器を取るのに余分な時間はどれくらいかかるのかと訊かれますが、10分以内でできますから、ほとんど時間の追加はありません。ほとんど負荷がなくて、今まで亡くなった方から腎臓だけが提供されていたのが、臓器も、臓器として別の方に役立ちますという話をすると、腎臓をあげようという方は、今まで全例が「じゃあ、臓器も」とおっしゃいました。丁寧に説明することによって、たいいていの方に理解いただいています。その代わり、いったんお受けいただいたら、心臓が停まるまで張り付かないといけません。

石井 そのあと臓器を取って、それをだちに持つてかえって、そこからすぐに臓器移植をするわけですが、臓器移植をやりながら、どなたがレシビエントになるかを決定します。ですから、レシビエントの方にも来ていただいていた方がいいです。それから、できるだけ早く移植するわけですから、そ

の時間のコーデイネートが必要で、

あと、脾臓分離というのが、いまのところすごく高い成功率でできているんですけども、欧米での脾臓分離成功率は3〜6割です。私自身、アメリカでやっていたときには、失敗したら帰って来なければならないので、あまり早く呼ばなかったのです。それで、ある程度脾臓を見てから呼ぶということをしていったんですが、最近、脾臓を見て、「これならいける」という確率がかなり高くなってきたので、早めにレシビエントを選定していただいて、早めに呼んでいます。

1例目の方の場合は、たまたま入院されていたので、患者さんに来てもらうということには問題がなかったのですが、時間的なコーデイネートは重要で、あと、心臓が停まってすぐに脾臓を取って、すぐに持ってきて、すぐ脾臓分離をするという、その準備を、いざというときにはさつとできるように、いつでもしておかなければいけないわけで、それがけっこう気をつかうところなんです。

□ 脾臓分離の準備

山田 今年生体からの移植を経験されて、前と違っていたところなど話していただけますか。

山田 生体の場合は、ドナーのリスクが悪い面なんですけれども、あとはいい面ばかりです。予定通りできますし、通常、免疫抑制剤というのは、移植の直前からしか始められないのですが、少し前から始めておいて、血中濃度を至適濃度に移植の時にできるんです。あと、移植を受けられる患者さんに対しても、通常の場合、心臓死の場合には来ていたでいて、入院していただければ、コントロールはある程度つけられます。

山田 脾臓に関しては、当日に向かってできるだけいい状態にしていたということですが、うまくいって、われわれが病院に張り付かなくてもよいというところで、いろいろな準備ができて、ドナーのリスク以外には非常にスムーズです。

山田 脾臓の摘出自体は、今は開腹手術でやっているんですけども、たとえばミネソタ大学の生体脾臓

移植は、最近では腹腔鏡でやったりしています。切除は外科的な手術で、今回の手術も2時間もかからないくらいだったので、肝臓のドナーに比べると侵襲もかなり少なくて、術後もかなり楽なんです。ただ、万が一、脾臓分離に失敗したら大変なことになるわけで、いちばん神経を使います。

山田 心臓死ドナーでも、途中で間違ったら移植できなくて、大変なことになるのは一緒なのですが、生体の場合は特に気をつけなければいけない。心臓死ドナーの場合でも、毎回、やはり緊張の中でやっていきますので、いざ脾臓分離に入ってしまうとその緊張感は一掃です。

□ 脾臓分離の留意点

山田 山田先生、内科側としては、脾臓移植に入るまでに気がつかっていないことは何でしょうか。

山田 生体ではなくて、一般的な脾臓移植でしょうか。

山田 それも含めて、手術側にお渡しするまで何か気をつかうことなど。

山田 ほんとは、なるべくいい血糖の状態です。脾臓を移植していただきたいんですが、血糖コントロールが難しいということが基本にあるわけですが、なかなか現実的には難しいです。糖尿病の患者さんでも、食事がある程度抜いて、点滴をすればある程度はコントロールできるのですが、術前の少くとも何時間かは食事を抜いてもらって、それで血糖半日ぐらいい食事を抜いてもらって、それで血糖コントロールをなるべくいい状態にするようにしています。

山田 生体と脳死とはちょっと違うと思うんですけども、生体の場合のドナーのリスクというのは、手術ダイレクトでなくて、あとの問題もあると思います。ミネソタの生体の脾臓移植で、ドナーのほうには糖尿病の発病がないというのが出ているので、それは、術前の、いま山田先生がおっしゃったドナーのスクリーニングのプロトコルで、だいたいクリアできています。実際、今回の生体のドナーも、術後1カ月少してOGTTをやりましたけれども、これは正常値でした。

変わっていませんでしたか？

山田 インスリン・ジュエニック・インデックスに関しては、さすがに少し減っています。だから、OGTTは正常範囲なんですけど、負荷早期には少し血糖が高値でしたが耐糖能としては正常範囲です。今後脾臓が、もう少し増えてくれるんじゃないかなと期待しています。

山田 「増える」というのは増殖あるいは再生がみられるという意味ですか？

山田 今までもネズミの実験では、外科的な侵襲は増殖シグナルがあると言われていました。

山田 術直後はリカバリーする可能性もあるわけですか？

山田 はい。今よりは悪くならないんじゃないかと思っています。あとは、体重が増えないようにケアしています。

山田 私は内科医で、移植にたずさわっていないので、そこが知りたいところです。今までのOGTTでの評価でなしに、逆に予備能を診るのであれば、もっと強い負荷をかけて、より多くインスリンが出てくる人とかであれば、なんとなく納得できるんですけど、今、日本人の2〜3割が糖尿病になるということでは、その半分を取ってしまう、あるいはもう1人分、十分にサブライズするインスリンを取れるというのは驚異的ですよ。人によって、自分もレシビエントも十分賄えるだけのインスリンがあるというのは驚異的です。

山田 たしかにクライテリアをギリギリに満たすような方は、糖尿病になる可能性がありますが、たとえばインスリン・ジュエニック・インデックスが0.5を超えるぐらいの値の方だったら、取ったあとはその半分ぐらいになる可能性があって、それだと少し血糖が上がるかもしれないけれども、今後より厳しくしていかないとはいえないかもしれません。

山田 もっと強い負荷というのがあり得るかどうかわかりませんが、OGTTだけでいいのかなというところになってきますよ。あと、レシビエントについて、移植後に合併症がどうなるか。脾臓移植したら、腎臓もよくなるわけですが、網膜症、神経障害、ということになるわけですが、

腎症でのランゲルハルズ氏島移植のデータもこれから出てくると思います。

山田 そのときに、たとえば無自覚低血糖を今回移植の適応にしていますが、いま聞いた範囲では無自覚低血糖が減ったということなのですが、このとき低血糖が減ったのか、無自覚が減ったのか、無自覚というのは興味がありますね。いったん出た無自覚低血糖という合併症が、移植でよくなるのか？もし、コントロールをよくすることでよくなるのであれば、従来のインスリン治療でうまく管理すれば減るかもしれないという、そのデータが何かあれば、教えていただきたいですね。

□ 症例

症例：58歳、男性

山田 現病歴：1975年頃、口渇・多飲・多尿と約20kgの体重減少あり、近医にて糖尿病と診断された。経口血糖降下薬を開始するが血糖コントロール不良につき朝1回のインスリン療法が開始された。その後も血糖値200mg/dLと不良であった。

山田 1996年に硝子体出血のため、本院眼科受診し、硝子体手術を施行された。眼科入院後朝夕2回のインスリン注射を施行するも血糖コントロール不良のため、糖尿病・栄養内科に転科、インスリン分泌が枯渇し、インスリン4回注射でもコントロールが困難なため、CSIIが導入された。

山田 以降、約8年間CSII(continuous subcutaneous insulin infusion、持続皮下インスリン注入療法)を継続、HbA_{1c}は7〜8%を推移し、その間糖尿病性ケトアシドーシスによる入院歴2回(いずれもはつきりとした誘因不明)、血糖40mg/dL前後の無自覚低血糖発作も頻回であったため、脾臓移植のレシビエントとして登録。2004年11月21日に心臓死ドナーからの脾臓移植(約48万IE)を施行された。

山田 脾臓移植入院時の身体所見：

山田 身長179cm、体重72kg、BMI22.4、血圧100/61mmHg、脈拍76/分、心臓腹部に特記すべきことなし。

山田 神経学的所見：ATR(Achilles tendon reflex)消

失、振動覚低下。
血液型 O(+)

山田 追加すると、診断的には1型糖尿病と診断しているのですが、それは尿中や血中のCペプチドがまったく枯渇しているからということがあります。自己抗体に関しては検出できていません。

佐藤 私も、ちょうど似たような方で、2型発病で、そのあとニューロパチーが強くて、内因性インスリンが枯渇しており、低血糖昏睡で救急車で5〜6回運ばれているという患者さんがいます。ポンプをやったり、頻回注射をやったりしたんですが、たしかに無自覚低血糖で、30、40 mg/dLでもまったく症状がないという方です。

むしろうちには1型の患者さんが、延べエントリで220名くらい、20歳未満発症の方で、120〜130人いるんですけれども、無自覚低血糖の人が、40〜50人おられるのです。皆、それなりに苦労されているんですけれども、そのうち3人は、今、京都大学でラシウム移植のエントリーさせてもらっていると思います。そういう方に全部移植を勧めているわけではありません。こういう患者さんでは、1つはインスリン抗体があることで、不安定性の原因になっていることが多く、次にガストロエントロパチーで吸収がばらばらついており、ポンプをしてもうまくいかないという方が多いですね。

最近では、無自覚トレニンングが効くかどうか、エピソードはないんですけども、無自覚はリスクと考えているので、減らすような工夫はしています。当然、HbA_{1c}は6〜7%の人がそれをやると8%くらいに上昇することもあります。

このケースの通用でいくと、たぶんエントリは全国で何百人という数になると 생각합니다。腎臓の場合には、けっこうタイプが合うかどうかで、患者さんも適当なドナーがいらないことにそれなりに納得されるんですけれど、今回は、順番待ちというところでいくと、それこそ、先ほどの生体の場合ではないですが、脳死まで待たなかったのかということになると思います。この方は、術後はインスリンは全部フリーに？

山田 この方は、1回の移植が終わった段階で12単位ぐらいです。頻回注射をやっています。術前のCSIIから、4回注射に変わりました。

佐藤 4回打ちで？で、無自覚低血糖はよくなりましたか？

山田 無自覚低血糖もほとんどなくなつて、血糖の変動も、だいたい100 mg/dL前後でできていますし、HbA_{1c}は5%台です。

佐藤 そうですね。インスリンも12単位ですね。それで、最近はどうなりましたか？

山田 それは、インスリンなしでいられるくらいになっていきますか？

山田 こういふ方は、インスリンをやめることに対して恐怖心があるって、やめて血糖が上がるとこの脚島が駄目になるんじゃないかという意識があります。私たちがいままで、「血糖が上がったら脚島が駄目だ」と強く言っていたので、そのせいもあると思います。

佐藤 移植後にCPRみたいなものは測定できるのですか？

山田 します。けっこうありますよ。
佐藤 はい。この方は、3月4日の段階で、空腹時の血糖が78 mg/dLでちょっと低いですけれども、CPRが0.38 ng/dL出ていました。HbA_{1c}が5.6%です。この日は、12単位ぐらい使われていたけれど、血糖の変動もすごく安定されていて、だいたい80 mg/dLから、食後でも130 mg/dLぐらいで、たまに60 mg/dL台、70 mg/dL台がパッと出ることもありますけど、だいたい1日7回検査されるんですけれども、朝は80、90、100、110 mg/dLぐらい、食後でも高くて156 mg/dL、たまに70 mg/dLという感じで、HbA_{1c} 5.6%というようなデータで、非常にコントロールがよく、本人さんも、CSIIから4回打ちになって喜ばれています。目が悪くて、CSIIを自分でほとんどできなくなっています。それで、ずっと奥さんとやっていただいたいでいたもので、奥さんがいちばん喜んでいていてくれます。

佐藤 CPRも0.38 ng/dLだったから、まだ少ないですね。

山田 そうですね。血糖78 mg/dLの段階でそれなんですけれども。山田先生、脚島インデックスというところが30を超えていますよな。

山田 そうですね。CPRの値からいくと、たしかにこの症例も低いし、生体のほうも低くて、こんなので本当にOGTTが正常になったのが信じられないという意見もよく聞かれますけれども、実際かなり低いんです。

佐藤 この人は、DR 4です。あと、よく足がつつていたのが、脚島移植後、まったくつらなくなつたそうですね。

佐藤 一般的に、移植したら心配するのは、拒絶反応だと思うんですが、そのへんのところは？

山田 脚島移植の場合、拒絶反応がわかりにくいという点と、昔からよくいわれるのは、疲弊するのではないかという点です。いま、エンドモトンのプロトコールが始まって5年ぐらいで、最近のデータがポツポツ出はじめて、脚島は意外と長持ちするといわれています。CPR陽性率は、5年経っても8割を超えていますから、ちょっと驚異的です。HbA_{1c}も6%ぐらいいい値です。

ただし、インスリン離脱率は年々落ちてくるんです。当初は、脚島の単独移植と同じようなカーブだったんですけども、それよりもやや急峻に落ちていきます。だいたい1年で8割、2年で7.5割、3年で半分ぐらいになっていて、5年になると、インスリンが完全に離脱されている方が1/4ぐらいいいになってしまつていう現実があるんですけれども、CPR陽性率は5年、6年経ってもずっと高いです。

Dr. Shapiro が生体脚島移植のときに来られて話していたんですが、脚島移植をちよど離脱したときにインスリンをやめちゃう、と。だから、要する量がちよどなくなるところでやめちゃうので、ちよど足らなくなつたらインスリンを打つたらいいという状態にすぐになるんじゃないかと言っていました。今後の課題としては、一発で治る、しかも余裕をもつて一発で治るというのが、長期のインスリン離脱にはいいんじゃないかという点はあるんですけれども、逆にいうと、CPR陽性率というのが、脚島移植よりも高いですね。5

年間で8割を超えていますから。ですから、そういう方は、いわゆる二次合併症の心配も少ないでしょうし、低血糖、高血糖も防げるといふことで、そういう観点から見たら脚島移植は優れた治療です。臓器の移植というところ、YesかNoのどちらからかだったんですが、内科の先生方の力を借りると、非常にコントロールしやすい状態がけっこう続くんじゃないか。

山田 免疫抑制剤を使つていくことに関する不都合みたいなものは、もうほとんど心配しなくていいんじゃないか。

佐藤 そうですね。免疫抑制剤で、患者さんの自覚症状に出るのは、口腔内アフタがよくいわれています。多くの患者さんが経験されているんです。通常のアフタを貼ると2〜3日でよくなります。あとは白血球数が相対的に減つたり、脂質が上がつたりというのはいわれています。おりな

のですが、本人には自覚症状がないですし、白血球も下がれば、すぐに回復しますし、高脂血症に関してはスタチン製剤でなんとかなるといふことで、5年までのあいだに免疫抑制剤で困るといふことは、あまりないですね。

海外からは、ラパマイシンで頭痛があったり、飲みたくないという人が出たという話も入っています。総じて、免疫抑制剤で非常に困ったとか、5年でも発癌がなかったり、重症感染あるいはサイトメガロウイルス感染もせんぜんないということ

で、従来の臓器移植に比べると、免疫抑制剤が厄介だという印象はないですね。

今後、さらに10年、20年と経つと、たとえば糖が出てくるんじゃないかというようない心配はたしかにあるかもしれないませんが、臓器移植で感染症が出て、やめると厄介なことになるといふような経験はあまりないですね。

山田 免疫抑制剤に関しては、今回は初めてというところで、しっかり血中レベルをモニタリングして、それにあてはまるように、本当に微妙に調整をしている面もあつて、おそらく副作用が少ないのだと思います。これらの症例に関しては重篤な副作用はまったくないですね。

では、今後也十分注意してみなければいけません。

腎臓移植 腎臓移植などに比べて、トランスフェラザンが同レベルでいけるわけですか。

少しいけるのは、ラパマイシンを使っているために、トランスフェラザンが低いですね。

クラリテリアから、腎臓の合併症がある方は、もし免疫抑制剤で腎臓が悪くなったらということ、いま外れますよね、それは、そういう報告があるからということですか。

そうですね。クレアチニンレベルがともと高い人は、腎臓移植をして血糖がよくなるから、よくなるんじゃないかという意見もあつたんですけど、免疫抑制剤の副作用があるから、かえって悪くなるということですね。ですから、腎臓能に関しましては、海外では、さらに厳しくしているような方向にあります。

腎臓・腎臓移植のときにも、最初は腎臓が悪くなるというわけだけ、長期的にみたら結局、腎臓も回復していますよね。

はい。だから、ラ氏島もいまはクラリテリアから外してということなんですけど、むしろラ氏島移植は、腎症を出さない、網膜症を出さないという時期が、エントリーの基準になるのかなという期待もあつたんです。

ミラノ大学から、腎臓移植の時に腎臓移植と一緒にあげると、腎臓がよくもつというようないきなデータが、最近発表されました。たしかに、免疫抑制剤のもっているデメリットもあるんですけど、腎臓移植をやると、やはり腎臓の報告がよいという報告がされています。おっしゃるとおり、免疫抑制剤で副作用をかけるんですけど、長い目で見て、そこを乗り越えたら腎臓移植のようになつたことになるんじゃないか。

今後の希望が数十例とかいうレベルならいいと思ふんですけども、もっと多い場合に今後のサブライはどうかですね。今は捨てているような腎臓で、もつとラ氏島の供給が増える可能性があるんですか。

すけど、インスリンを打つことの重圧感というよなメンタル的なことに関して困っています。インスリンを打つことからの離脱を目的のひとつとしておられるんですけども、もしそれだけなら、たとえば吸入インスリンとかでも同じ程度にいけば、そのメンタル面が改善されるかもしれない。でもそれよりも、この治療に期待しているのはキエアであつて、私自身、20年前から「移植になったら治りますよ」と言ってきたから（笑）。そういう夢をもたせて今まで引張ってきた経緯があつて、その結果として、それが現実になつたときに、私の診ていた患者さんを京都大学に送っているんですけど、他の患者さんに勧めるかといったときに、私の勉強不足もあるし、一抹の不安がありました。

今回、生体移植をされたのがものすごくショックでした。今は生体腎移植がかなり定着されて、腎臓は私なりにイメージができてきました。

ただ、腎臓に関しては、それをやることでも、もう1人のインスリン治療患者をつくらないかという危険があつて、1型の、メンタルに悩んでいる方の母親というのは、それこそ夫にはやらないけど（笑）、自分の子どもには腎臓でも、腎臓でもやるといふ母親がいっぱいいるんです。

京都大学でそれをやらされたときに、うちにも問い合わせがあつたんですけども、全国の1型の小児の母親たちにごいんぱくを与えたいと思ふんです。今までは、腎臓を子どもにやるという選択がなかったわけですが、自分の腎臓をあげるといふ選択が出たわけですが、これは、医学的な問題ではなくて、メンタルの問題です。

だから、今回の例がうまくいってほしいという気持ちと、うまくいったあとに何がくるかという危険があるんです。おそらく1例目のこの人に関しては、さっきお話をうかがって理解できましたが、今後の希望が数十例とかいうレベルならいいと思ふんですけども、もっと多い場合に今後のサブライはどうかですね。今は捨てているような腎臓で、もつとラ氏島の供給が増える可能性があるんですか。

そうですね。心臓死ドナーの場合、年間100例ぐらい出ているので、年間100例までは可能性があります。

心臓死ドナーでも可能ですか？心臓死と脳死では、あまり最終的に差はないのですか？

今、われわれは全部心臓死でやっています。心臓死ドナーからの臓器から臓器を取るといふ focusing をしているので…

脳死のほうは、腎臓移植になるわけですね。そうですね。今の技術レベルであれば、通常の臓器であれば心臓死からあつてもちゃんと取ることが出来ます。

市民への広報活動はどうなっていますか？

石井 実はあるテレビ番組で、ある患者さんが治つたと報道された。ものすごくインパクトが走つたと思うんですけど、いま先生方がやっておられること、社会への伝わり方に関して、「ほんとうはこういうふうな理屈ではない」という、多すぎもせず、少なすぎもしない言い方で、「こういう患者さんに、こういう治療が今はできる」というメッセージをいただきたいのですが。

松本 エドモントンの5年の成績を聞いて、まず1型のインスリン治療が基本で、普通のインスリンで難しいときは、ランタスあるいはCSIIがあつて、それでも難しく、ややお手上げという方の血糖コントロールの意味で位置づけると、比較的きれいな流れになるんじゃないかと思ふ。

腎臓移植をやつて、完全に治っちゃうというふうな期待されると、やはり3年、5年経つと、インスリンフリーからまた戻ってくる方も出てくる。たしかにある意味、ぜんぜん駄目というわけじゃない。いい臓器がバシッとまく合った場合は得られるんでしようけれども、それは確率的にいうと3年で半分ぐらいいいになるという背景があつて、むしろ腎臓移植を治療として位置づけられるのかなというの、通常のインスリン療法でもなかなかコントロールがつかない方が、インスリンの補助がある程度入れながら、HbA1cも正常、低血糖の心配もなく、合併症の心配もあまりなくなつてよ、というのが、今の腎臓移植の実力じゃないかと思つています。

腎臓移植の重要性は、今後、いろいろな改良点があること、今、1人の臓器から、平均して40万個しか臓器が取れないんですけど、100万個あるというので、「あと半分はどこへ行つた、どうやったら取れるのか？」と考へられます。仮に1回で80万個取れるとして、移植した臓器の半分以下しか生着してないと、今言われているんです。それを、8割生着するということ、非常に、けっこう余裕をもって十分なインスリンが補える。

そういう方になれば、いま5割でCPR陽性、5年で8割が陽性といっているのが、5年でも8割インスリンフリーというようになると、きつたなつていくと思うんです。特に腎臓移植は、アメリカが重点的に力を入れていて、年間何億円の研究費が投資されていますので、そのへんの成績がどんどん上がると、いまのスタンダードから、ある程度自信をもって「本当に治るよ」と言える。

もう1つ力を入れて研究されているのが、免疫抑制剤をできるだけ軽いものにするということなんです。今は、免疫抑制剤は、子どもにはまだリスクが高いんじゃないかというところで、子どもにできないんじゃないか、それを、子どもにも使えるもの、そして妊娠していても使えるような免疫抑制剤、その先に、免疫抑制剤は導入のときだけで切れるんじゃないかということがあります。研究のロードマップ的なものが、そこまですべて、腎臓移植はその意味でも非常に重要で、

現在治療としてお勤めできるのは、いまのインスリン治療では難しい方のコントロールが、けっこういい確率でできること、そして、インスリン離脱はある程度得られるけれども、それが長期になるとあまり期待できない可能性がある、それは今後の課題である、そういうような位置づけが正直なところじゃないでしょうか。

生体腎臓移植が何を目的にしているのかという、インスリン離脱を目的にしているのではな

くて、重症低血糖が起らないようにして、患者を、生命の危機から遠ざけることです。ですから、インスリンをやめることを目的にするなら、それはなかなか現実には難しいだろうという事です。

心臓死には、いちおう全国的に統一のプロトコールがあって、「インスリン離脱を目指す」という際・胰岛移植ワーキンググループの取り決めがある。私たちもそのプロトコールでやっていますけれども、少ない患者のインスリン離脱を目指すよりも、現実的にはものすごくたくさんの方が、血糖コントロールに苦しんでおられるわけですから、少しでも血糖がよくなれば、長期的な、いわゆる慢性合併症などもずいぶん防げるんじゃないかと思っています。

たとえばDCCT(The Diabetes Control and Complications Trials)で、ある程度の期間、血糖コントロールをよくすれば、その後の合併症の進展もよくなるということがわかっています。胰岛がどのくらいもつかはまだまだわかりませんが、たとえ5年しかもたなくても、それでその5年で合併症の進展はずいぶんよくなると思います。そういう点からいっても、インスリン離脱よりは、血糖コントロールを図って、高血糖・低血糖のような状態を防ぐことが、今後の課題であると考えています。

生体に関して、1つ、世界的に興味をもたれているのが、胰岛の質がかなり成績に関係があるんじゃないかということです。ほかの臓器でも、心臓死より脳死がよくて、脳死より生体がいいというのは常識ですけれども、胰岛に関して最近さらにわかったのは、培養を加えるだけで成績が落ちたり、ちょっとでも何かやると、非常にいい状態から、脳死などのストレスがかかると、急峻に悪くなっていくんです。

ですから、世界的にも生体の胰岛がどのくらいいいんだらうと関心がたれています。今回は、1回でインスリンが要らないところまで来たんですけれども、これがさらに3年、5年ともつじやないかと、生体の場合なら一発で、症例がよかつたらインスリンフリーが得られて、けっこう長期

にもつじやないかと。

よく、数の問題だとはいわれていたんですけど、最近では、数と、1個1個の胰岛の質じゃなく、かという事で、最高の質の胰岛が移植された場合にどれくらいなのか、そこが重要な点であるというふうに認識されています。海外の研究者からもそういうことがいわれています。

【原稿欄外問題】

費用のことはどう説明されますか。
 今、心臓死ドナーの胰岛移植は、高度先進医療に申請しているところで、だいたい1年以内で認められるだろうと思います。胰岛移植そのものにかかると費用を、だいたい300万円申請しています。厚生労働省からは二百数十万円の返事がくるんじゃないかと予想されています。それ以外のところは保険でカバーできます。

免疫抑制剤に関しても、高度先進医療が認められるときに、何らかの形でカバーしていただければいいと思います。たとえば2004年末に胰岛移植が認められたときに、臓器用の免疫抑制剤としていくつか認めていただいていたので、胰岛に関しても、そういうかたかたちで認めていただければいいと思います。

われわれがいまいちばん苦慮しているのが、ラパマイシンが、日本では流通していないので、その未承認薬をいかに承認していただくか、高度先進医療が認められる動きと一緒に免疫抑制剤も、保険である程度カバーしていただけて、移植は受けたいけれどもあとの免疫抑制剤の代金が払えないという状態だけは避けたいと思っています。

高度先進医療を経て保険診療にということも、できるだけ早くなるようにということですので、いまの段階はちょうど、いままでも京都大学の研究費でやっていたところから高度先進医療に移行している自費の期間ですね。ですから、1回の胰岛移植で300万円くらい、免疫抑制剤が月額10〜30万円という感じです。

生体に関しても、同じようなプロセスを取りたいと考えておられて、5例ぐらいやって高度先進医療にあげて、その後保険診療へ。

た紹介していただきたいとか、何か目安みたいなものがあると思います。

クラリテリアとして、CPRが枯渇して、血糖コントロールがなかなか難しいこと、この2点がポイントです。

山田 一般臨床の場では、なかなかCPRを測ることはなく、私たちの外来でも、胰岛移植をしたと言っておられる患者さんがたくさんいます。そのうち何割かは、CPRが陽性で、いわゆる2型の糖尿病という状況の方がいらっやいます。ですから、基本的にはインスリンがまったくない、依存状態の治療であるということだけはご理解いただきたいと思っています。

佐藤 私も、ラ氏島移植にはものすごく期待しています。うちでも、先生の研究所に行っているたいなと思っています(笑)。本音のところはそうですが、イメージ的には、いまの時点では「究極のインスリン強化療法」という位置づけで、いまあの中であらばなるべくインスリン強化療法であろうと思います。それが、3年、5年、10年と延びればいいし、その一部はキユーアに近いことが得られるということで、いまあるインテンジブな治療の中の、よりすぐれた選択肢ができたという捉え方でいいでしょうか？

松本 そうですね。

山田 実際に患者さんは、移植を受ける前よりもかなり厳しい生活習慣を強いられます。たとえば免疫抑制剤も12時間おきにきっちり飲まないといけないになりますし、食事に関しても、食べたら当然血糖が上がって、それが胰岛にどんどんダメージを与えていることですから、移植を受けたら、それで何をしてもいいような状況になるわけじゃないのです。

佐藤 ただ、新聞などを見ますと、「移植後、ケータも食べられた！」とかいう記事が出ていて、その情報が伝わります。エントリーさんされている方の大部分は、たしかに医学的にも困っているけれども、メンタル面でものすごくつらい思いをされていて、そこから脱出したいと思っておられると思

います。ですから、うちでも希望しない方はいますが、「どうですか」ということで話題提供して、経過観察をしています。いまのままでも不幸ではないけれども、満足はしていないという方が、準備として大勢おられるので、その選択肢として選べるように、どんな症例を重ねていただけたらと思います。生体に関しては、ちょっと社会的な問題もほかにあると思いますが、

山田 まだまだ議論は尽きないし、半年後に議論したら、違うことが出てくるかもしれません。またいつか、何例かのときにお話を聞かせていただけたらありがたいと思います。

今回の特集は、「糖尿病は治るのですか」というサブテーマだったので、結論としては、そういう道が少し見えてきたという事になりまうか、まだ、解決していかねばならない課題はありますが、新しい選択肢が出ておられる方にとっては、新しい選択肢が出てきたというふうな捉えたらいいかと思っています。

山田先生の最後のお言葉が非常に印象的だったのですが、決してこれを行ったからといって、たくさん食べていいし、何もなくなっていくという点ではない、むしろ生活のマネジメントという点ではきちんとしなければならぬことが増えるわけで、せっかく移植してもらった細胞が、できるだけ長生きするようなライフスタイル上の注意も必要になるということです。いままでの治療の流れの上で、一歩前に出た治療であると考えたらいののかなと思います。どうも先生方、ありがとうございます(この座談会は3月13日京都市で行われました)

やまだ ゆういちろう
 京都大学糖尿病・栄養内科学
 (〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54)
 まつもと しんいち
 同 臓器移植医療部

さとう としひこ
 大阪府立総合医療センター総合内科
 (〒534-0021 大阪府都島区島本町2-13-22)
 いしい ひとし
 天理よろづ相談所病院 内分泌内科
 (〒682-8552 天理市三島町200)

膵島移植治療の現在

まつもと しんいち
松本慎一

京都大学医学部附属病院臓器移植医療部

糖尿病はコントロールする病気で、治療はできないと一般に考えられてきた。しかし、血糖値に応じてインスリンを分泌する膵ランゲルハンス島（膵島）の移植により治療しうることがわかってきた。膵島移植は1970年代に米国で開始され、2000年にカナダのアルバータ大学から高い成功率が発表され¹⁾、その後世界で広がった。日本では、京都大学で2004年4月7日に1例目が実施された²⁾。

膵島移植とは

膵島移植とは、提供された膵臓から特殊な技術を使って膵島を分離し、糖尿病患者の肝臓へ点滴の要領で移植を行う細胞移植療法である。膵島はおよそ1000～2000の細胞からなり、そのおよそ80%がインスリンを分泌するβ細胞である。移植された膵島は、門脈の末梢部にとどまり、肝臓からの新生血管が膵島の血管網と吻合することで生着する。生着した膵島は、血糖値を感知し、血糖値に応じてインスリンを分泌することで血糖値のコントロールを行う。

膵島移植の最大の特徴は、移植にあたって全身麻酔や手術を必要とせず、移植時間も10～20分と患者に対して侵襲が非常に小さいことである。通常、移植翌日から安静は完全に解除となる。

膵島移植の適応

糖尿病には、治療法の観点から、生命の維持にインスリン注射が不可欠なインスリン依存状態糖尿病と、必ずしもインスリン注射を必要としない非インスリン依存状態糖尿病がある。膵島移植は、インスリン依存状態糖尿

病で、インスリン強化療法を行っても血糖の管理が困難な患者に行われている。つまり、インスリン依存状態糖尿病の治療として、まずインスリン療法を開始し、次にインスリン強化療法、そしてインスリン強化療法でも血糖のコントロールが困難である場合に膵島移植を考慮することになる。

膵島移植は、移植後拒絶反応を抑えるために免疫抑制剤の内服が必要である。免疫抑制剤の副作用として、口内炎、下肢の浮腫、白血球減少、高脂血症、高血圧などがある。ほとんどがコントロール可能であるが、膵島移植のリスクとして考えなければならない。免疫抑制剤の副作用があり、現時点では小児は膵島移植の適応からはずれている。

膵島移植の目的と成績

膵島移植は、インスリン強化療法でも血糖コントロールが困難な患者の血糖コントロールを良好にすることを目的とする。つまり、膵島移植を行うことによって、従来の方法では血糖をコントロールできなかった患者に対して、低血糖の心配なくHbA1cが正常範囲になるように血糖値がコントロールできるようになる。さらに、インスリン注射からの離脱も可能である。インスリン注射からの離脱は、通常欧米の脳死ドナー膵島移植の場合、2～3回の移植が必要である¹⁾。

欧米では、膵島移植後の生着率は1年後そして3年後も90%以上である。膵島が生着している患者は、血糖値の安定化が得られる。また、インスリン注射離脱率は、1年後でおよそ80%、3年後はおよそ50%である³⁾。膵島移植に関連した死亡、発がん、重症感染症の報告例はなく、患者生存率は100%である。

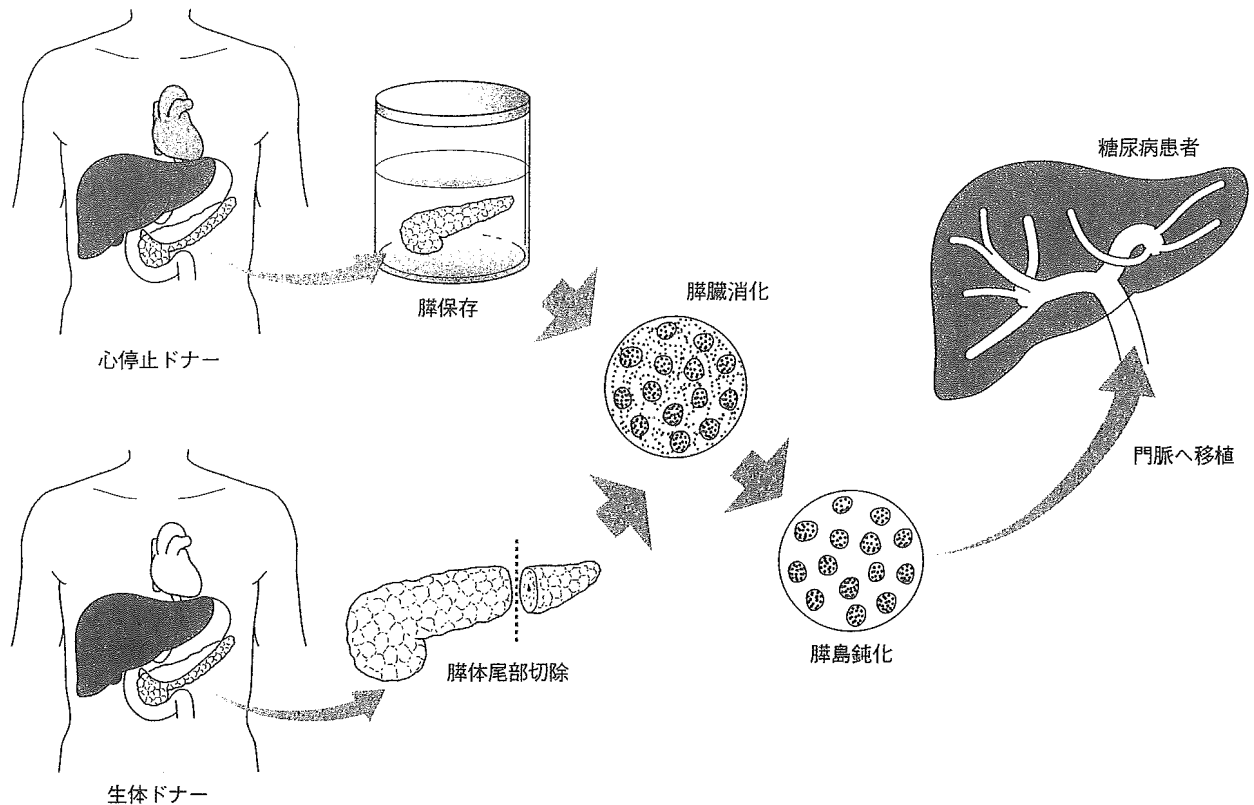


図 心停止ドナーおよび生体ドナー膵島移植

心停止ドナー膵島移植は、心停止ドナーから膵臓を、生体ドナー膵島移植は、健常ドナーの膵体尾部を利用する。いずれも、摘出膵を消化後、膵島を純化し、純化された膵島は経門脈的に肝臓へと移植される。

膵島移植の実際

膵島移植は通常脳死ドナーが用いられるが、わが国では、膵島移植は臓器移植法案の範囲からはずれており、脳死ドナーが利用できない。そのため、心停止ドナー²⁾および生体ドナー膵島移植^{4) 5)}が実施されている(図)。

1. 心停止ドナー膵島移植の実際

心停止ドナー膵島移植とは、ドナーの家族の了解のもと心臓死後に膵臓の摘出を行い、膵島分離移植を行うものである。心停止ドナー膵島移植のための膵臓摘出は、腎臓移植のための腎臓摘出と一緒に行われる。

心停止ドナー膵島移植は、わが国では今までに13回行われているが、そのうち11回が京都大学で行われている。心停止ドナー膵からの膵島分離は難しく、日本で開始されるまで移植成功は世界でもペンシルバニア大学の1例報告があるのみであった⁶⁾。そこで、われわれはまず、

ブタの心停止後の膵臓を使つての膵島分離方法の研究を開始した。研究の結果、膵島分離方法を工夫することにより、心停止ドナー膵からであっても移植可能な膵島が十分分離できることがわかった^{7) 7)}。われわれは、心停止ドナーから14回の膵島分離を行い、12回(86%)において移植可能な膵島が分離できた。これらの膵島を6名の糖尿病患者に移植し、全例で膵島の生着が確認され、血糖値の安定化と低血糖発作頻度減少の効果が得られるとともに、必要インスリン量が減少した。このうち2回および3回移植を受けた2名の患者がインスリン注射からの離脱をなしえており、さらにほかの4名もインスリン離脱を目指して追加移植を待っているところである。

1) ドナー情報からドナーチーム出発まで

ドナー情報が入ると、摘出チームが編成され、一方で膵島分離の準備とともに、レシピエント選択を福島県立医大にある膵島移植班事務局に依頼する。同時に、倫理委員会へ提出する書類の作成を開始する。膵島移植は、

京都大学ではすべてのケースにおいて倫理委員会への申請を行っている。また、膵島分離を行うセルプロセッシングセンターのセンター長へドナーの状況を報告し、使用許可を依頼する。ドナーに感染症がある場合には、セルプロセッシングセンターの汚染の可能性があるために使用が許可されない場合がある。ドナーチームは、必要物品をチェックリストにて確認後、ドナーコーディネーターの指示に従い提供病院へと向かう。

2) 提供病院での作業

提供病院では、コーディネーターおよび腎臓摘出チームとミーティングを行い、摘出作業の確認を行う。提供病院長の膵臓摘出術に対する承諾およびドナー家族の同意書が得られていることを確認する。ドナーの感染症や既往歴の再確認を行い、ドナーとして適切か再確認する。

ドナーの状況が確認できたら、心停止まで待機に入る。心停止確認後、大動脈カテーテルから冷却用の溶液を大量に灌流し、ただちに膵臓を冷却する。灌流しながら、手術室へ入室となる。

摘出手術は、通常腎臓摘出の後に膵臓摘出を行う。膵島移植のための膵臓摘出は、血管処理を必要としないため、熟練したチームであれば通常10分以内に終了する。摘出チームの熟練度が膵島移植成績に大きく影響を及ぼすことが報告されており、膵摘出が膵島移植の最初の関門となる⁸⁾。

摘出後、膵臓を保存液に入れアイスボックスへと収納する⁹⁾。物品のチェックを終えて摘出終了とする。ゴミを含めて持ち込んだ物品はすべて持ち帰り、作業エリアがきちんと片づいていることを確認する。

3) 膵島分離移植

摘出された膵臓は、セルプロセッシングセンターに運搬され、膵島分離が開始される。この間通常レシピエントリストが届き、レシピエント候補1番から意思確認の作業が始まる。移植を受ける意思があれば、来院してもらう。膵島分離後移植可能な膵島が分離できる可能性は、われわれの施設では80%以上であるため⁹⁾、摘出膵に異常がない限り分離終了前から病院で待機してもらう。

膵島分離終了後、膵島数、純度、組織量、グラム染色、エンドトキシン量、膵島分離作業記録の確認、リンパ球クロスマッチを行い、移植可能かを判定する。移植可能であると判断するのは、品質管理部門の責任者であ

る。われわれ膵島分離を担当している製造部門と品質管理部門が独立していることが、いわゆる good manufacturing practices (GMP) 上不可欠である。

この間にレシピエントは入院し、移植前の検査や点滴を開始する。レシピエントに対する膵島移植の最終インフォームドコンセントを行う。インフォームドコンセント後には、倫理委員長による意思確認とインフォームドコンセントのプロセスのチェックが行われる。出棟時には、移植中の血糖コントロールのためインスリンの微量ポンプとメインルートのラインを取っておく。

移植は、血管造影室で行われる。門脈へのカテーテル挿入は、放射線部の医師により施行される。カテーテル挿入後、造影剤を用いて先端の位置確認を行い、門脈圧を測定する。移植は、溶液の中に浮遊する膵島を挿入されたカテーテルより点滴の要領で行う。通常移植時間は10～20分である。移植終了後は門脈圧を再度測定し、カテーテルの通った道筋を生体糊（アビテン[®]）でふさぐ。移植直後は、肝臓のカテーテル挿入部位からの出血に注意する。患者は翌日朝までベッド上安静とする。

4) 移植後退院まで

移植後は、免疫抑制剤の血中濃度の安定化およびインスリンの減量が主な目的で、およそ1か月の入院としている。免疫抑制剤は、いわゆるエドモントンプロトコルに従い¹⁾、インターロイキン2のレセプター抗体による導入と、シロリムス、タクロリムスによる維持を行う。最近では、シロリムスあるいはタクロリムスを減量あるいは削除しマイコフェノレートモフェティルを使用している施設が多い。

移植後ベッド上にいるおよそ1週間は、移植膵島に酸素を供給する目的で酸素投与を行っている。移植後は肝機能値のAST、ALTが上昇するために、強力ネオミノファゲンCによる肝庇護療法を行っている。また、免疫抑制剤の副作用が出ないかのチェックも重要である。特に、白血球減少、腎機能、肝機能、貧血、発熱、口内炎、浮腫、下痢に注意する。

2. 生体ドナー膵島移植の実際

生体ドナー膵島移植とは、健常なドナーの膵臓の体尾部を切除し、その膵体尾部から膵島を分離し、移植する治療法である。われわれは、2005年1月19日に世界で初めて生体膵島移植に成功したが、生体移植の場合、ドナ

一のリスクを含めても移植の利点が上回ることが必要である^{4) 5)}。レシピエントは頻回の低血糖発作など生命の危険性さえあることが必要であり、ドナーは糖尿病にならないように内分泌学的検査を十二分に行う必要がある⁵⁾。

生体膵島移植が今まで行われなかった主な理由は、膵島分離技術の不確実性にあったが、われわれは心停止ドナーからの膵島分離技術を生体ドナー膵島移植へ応用することにより、技術的問題を解決した。

一方、生体ドナーは、脳死や心停止ドナーと比べて死戦期の傷害がなく質の高い膵島が分離できることや、移植時期が選べるためレシピエントを移植に最適状態にできることなどから、1ドナーの膵体尾部のみからの膵島でレシピエントの病状が劇的に改善すると考えられた^{4) 5)}。また、生体ドナー膵島移植は、心停止ドナー膵島移植と違って予定が立てられる点で有利である。

1) 生体ドナー手術

生体ドナー手術は、通常の膵体尾部切除に準じて行う¹⁰⁾。脾臓を摘出することを想定してあらかじめ肺炎球菌ワクチンを接種してもらう。出血に備えて自己血輸血の準備も行う。膵切除線は門脈左縁とする。摘出後ただちに膵島分離を行うためにセルブロッシングセンターへ運搬する。ドレーンは膵切離面と左横隔膜下に挿入する。ドレーンのアミラーゼ値を適宜測定し、ドレーン抜去の時期を決定する。術後は絶飲食で、術後5日目以降に食事を開始する。

2) 膵島分離移植

膵島分離移植は、心停止ドナーの場合と基本的に同じである。ただし、通常は膵すべてを使うのに対して、生体膵島移植の場合は膵の半分のみ使うため、消化時間は短くなる。また、感染症、リンパ球クロスマッチなどはすでに終わっているので、移植までの時間は短い。

3) レシピエント

生体膵島移植の場合は、移植日が事前に決定できるため、移植日以前に入院し、血糖値の管理と免疫抑制剤の投与を開始する。免疫抑制剤は、1週間前よりシロリムス、タクロリムスを開始し、血中濃度をターゲットレベルにしておく。移植後の管理は、心停止ドナー膵島移植と同じである。

4) 生体ドナー膵島移植の症例

症例は27歳の女性で、無自覚性低血糖があり血糖値

はきわめて不安定であった。ドナーは46歳の女性で、レシピエントの母親である。提供された膵体尾部からおよそ40万個の膵島が分離され、ただちに移植された。移植後は血糖値が安定し、さらに移植後22日目にインスリン離脱を達成した。つまり、脳死ドナーでは2~3回の移植で必要な効果が得られるのに対し、生体ドナーでは1回の移植で得られたことになる。ドナーは通常の血糖値を保ったまま術後18日目に退院し、1か月以内に仕事に復帰している。移植後37日目にドナーおよびレシピエントに対して経口ブドウ糖負荷テストを実施したが、共に正常型であった。

おわりに

脳死ドナーが利用できないわが国の膵島移植は、心停止ドナーおよび生体ドナーを用いるという独自の方法で開始された。膵島移植の歴史は浅く、今後の研究による成績向上や、より多くの患者への移植が課題である。

引用文献

- 1) Shapiro, A. M. J., 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) Matsumoto, S., et al.: Successful islet transplantation from non-heart-beating donor pancreata using modified Ricordi islet isolation method, *Transplantation*, in press.
- 3) Shapiro, A. M. J., et al.: Strategic opportunities in clinical islet transplantation, *Transplantation*, 79: 1304-1307, 2005.
- 4) Matsumoto, S., et al.: Efficacy of human islet isolation from the tail section of pancreas for the possibility of living donor islet transplantation, *Transplantation*, 78: 839-843, 2004.
- 5) Matsumoto, S., et al.: Insulin independence after living-donor distal pancreatectomy and islet allotransplantation, *Lancet*, 365: 1642-1644, 2005.
- 6) Markmann, J. F., et al.: The use of non-heart-beating donors for isolated pancreatic islet transplantation, *Transplantation*, 75: 1423-1429, 2003.
- 7) Nagata, H., et al.: Procurement of the human pancreas for pancreatic islet transplantation from marginal cadaver donors, *Transplantation*, in press.
- 8) Lakey, L. R., et al.: Variables in organ donors that affect the recovery of human islets of Langerhans, *Transplantation*, 61: 1047-1053, 1996.
- 9) Matsumoto, S., et al.: Efficacy of the oxygen-charged static two-layer method for short-term pancreas preservation and islet isolation from nonhuman primate and human pancreata, *Cell Transplant*, 11: 769-77, 2002.
- 10) Gruessner, R. W. G., et al.: Living donor pancreas transplantation, *Transplant Reviews*, 16: 108-119, 2002.

最新医療 ホットリポート

インスリン注射が不要になる

1型糖尿病のすい島移植

1型糖尿病は、生涯にわたり注射などでインスリンを補給する治療が必要ですが、インスリンを分泌するすい臓の移植治療も試みられてきました。最近、さらに進んだ、安全で効果の高い治療がスタートしています。

インスリンを分泌する組織を分離し、肝臓の門脈に注入

糖尿病は血液中のブドウ糖（血糖）が多くなりすぎる病気で、進行すると失明や腎不全、動脈硬化などの合併症を招きます。血糖は、すい臓のすい島が分泌するインスリンによって全身に運ばれます。糖尿病では、このインスリンの働きが不足して高血糖になります。1型糖尿病は、2型と違い生活習慣とは関係なく、すい島の機能低下のためにインスリンが分泌されなくなります。多くは子どものころに発病し、重症化するとすい島がまったく機能せず、インスリンが枯渇してしまいます。

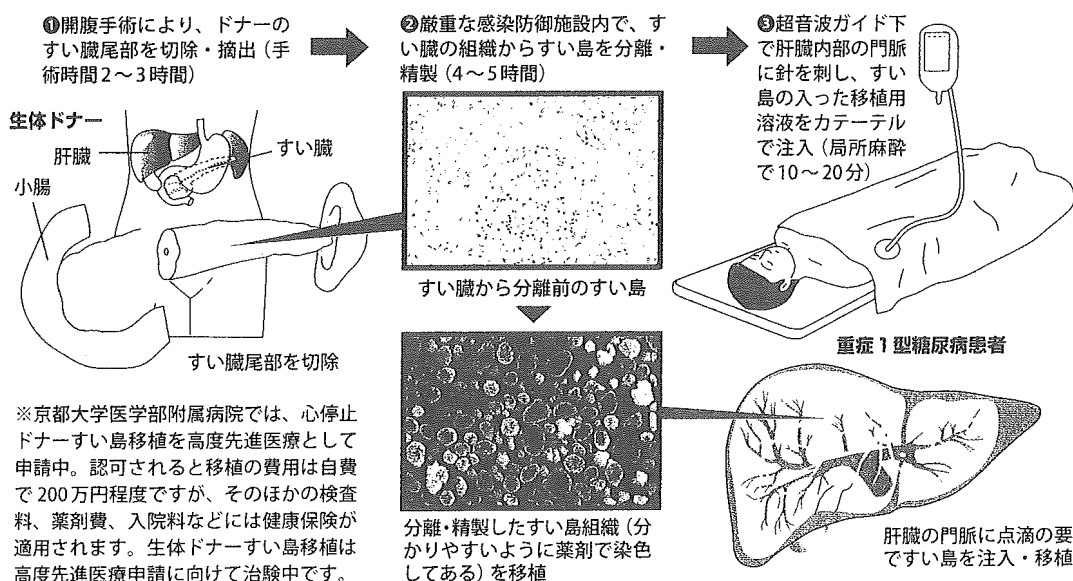
新しい治療は、ほかの人のすい臓から必要量のすい島を分離し、点滴の要領で肝臓に流れている門脈という血管に注入して肝臓内に分布させます。移植後は肝臓からインスリンが分泌され、血糖が安定するというしくみです。すい臓移植と異なり、すい島以外の組織が移植されないため合併症がおこりにくく、開腹もしないので患者の負担が少なくてすみます。すい島移植は、欧米では主に脳死状態の下

ナー（臓器提供者）からの移植が行われていますが、日本では昨年、京都大学病院で心停止ドナーからのすい島移植に成功。今年1月には、世界で初めて生体ドナー（健常な臓器提供者）からの移植に成功しました。「患者さんは移植直後から血糖が安定し、約3週間後にはインスリンの補給が不要となりました。ドナーの健康も良好です」と担当の松本慎一先生。

生体ドナーすい島移植は、一定の条件を満たした3親等間と夫婦間で実施可能。ドナーは開腹手術ですい臓の約半分を提供しますが、すい臓は7割を摘出しても問題なく機能し、手術も安全性が高いとのこと。また生体ドナーからのすい島は、亡くなった人からのすい島より状態がよいと考えられています。「現在、移植の対象年齢は18歳以上60歳以下ですが、15歳前後に引き下げられるめどがついています。日本では10歳前後での発症が多いため、さらに適用年齢の引き下げを目指しています」（松本先生）

■生体ドナーすい島移植のしくみ

患者は移植の1～2週間前に入院して血糖コントロールなどの準備をする。移植手術は以下の手順で行われ、ドナーは術後の回復のため2～3週間入院。



※京都大学医学部附属病院では、心停止ドナーすい島移植を高度先進医療として申請中。認可されると移植の費用は自費で200万円程度ですが、そのほかの検査料、薬剤費、入院料などには健康保険が適用されます。生体ドナーすい島移植は高度先進医療申請に向けて治験中です。