

## 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

山田祐一郎\*<sup>1</sup> 松本 慎一\*<sup>2</sup> 福田 一仁\*<sup>1</sup> 濱崎 暁洋\*<sup>1</sup>  
小倉 雅仁\*<sup>1</sup> 松岡 啓子\*<sup>1</sup> 藤本 新平\*<sup>1</sup> 興津 輝\*<sup>3</sup>  
岩永 康裕\*<sup>3</sup> 野口 洋文\*<sup>3</sup> 米川 幸秀\*<sup>3</sup> 永田 英生\*<sup>3</sup>  
柴田登志也\*<sup>4</sup> 笠井 泰成\*<sup>5</sup> 前川 平\*<sup>5</sup> 清野 裕\*<sup>1,6</sup>  
田中 紘一\*<sup>2,3</sup>

要約：本邦初の膵島移植成功例である。症例は36歳、女性。15歳時に口渇・全身倦怠・体重減少あり、1型糖尿病と診断。強化インスリン療法がされるも、血糖コントロールは不安定であり、無自覚低血糖によって交通事故の既往もある。膵島移植の適応と判定され、2004年4月7日ならびに7月2日の2回、心停止ドナーの膵臓から単離された、それぞれ350,400 IE (islet equivalent) と474,000 IEの膵島を経皮経肝的に門脈内に移植された。免疫抑制薬としてパシリキシマブ・ラパマイシン・タクロリムスが用いられ、強化インスリン療法で厳密な血糖コントロールが行われた結果、インスリン必要量は漸減し、2回目の膵島移植後の第20病日にインスリンを離脱、第32病日に施行した75g経口糖負荷試験では正常型を呈した。

Key words：①膵島移植 ②1型糖尿病 ③無自覚低血糖

[糖尿病47(12)：945～950, 2004]

### 緒言

膵β細胞量が枯渇したインスリン依存領域の糖尿病患者では、刻々と変動する血糖値に対していかにインスリン療法を工夫しても血糖値が不安定である。このような症例では、長期的には高血糖による糖尿病合併症の危険性の一方、短期的には低血糖による意識障害の危険性に曝されている。したがって、血糖値に応じてインスリンを分泌する膵β細胞の補充がインスリン依存領域の糖尿病患者の治療に求められ、膵臓移植や膵島移植が推進されている。

わが国において、膵臓移植は臓器移植法制定以降、脳死ドナーからの膵臓移植が推進されている<sup>1)</sup>。しかしながら、手術の危険性が高いことなどから、透析が

導入された症例への膵腎同時移植が主な適応となり、合併症のない、あるいは少ない糖尿病患者にはわが国では現時点で施行されていない。一方、膵島移植は新たな免疫抑制薬を用いたエンドモントンプロトコールの導入以降<sup>2)</sup>、欧米では合併症のない、あるいは軽度の糖尿病患者に対し、脳死ドナーからの膵島移植が推進されている。しかしながら、わが国では臓器移植法により脳死ドナーからの膵島単離が認められていないため、温阻血によって障害をうける可能性のある心停止ドナーの膵臓から膵島を単離することが必要である。

我々は心停止ドナーからの膵島移植を2回行うことによって、インスリン離脱に成功したインスリン依存領域の1型糖尿病の症例を経験したので、報告する。

\*1 京都大学医学部附属病院糖尿病・栄養内科(〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54)

\*2 同 臓器移植医療部

\*3 同 移植外科

\*4 同 放射線部

\*5 同 輸血・細胞治療部

\*6 関西電力病院(〒553-0003 大阪市福島区福島2-1-7)

連絡先：山田祐一郎(〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学医学部附属病院糖尿病・栄養内科)

受付日：2004年9月13日

採択日：2004年12月2日

**Table 1** 膵島移植適応判定申請時の糖尿病の評価

インスリン分泌能	
食事負荷試験	
血中 C ペプチド	
負荷前	<0.1 ng/ml
2 時間後	<0.1 ng/ml
グルカゴン負荷試験	
血中 C ペプチド	
負荷前	<0.1 ng/ml
2 時間後	<0.1 ng/ml
蓄尿	
C ペプチド	<1.0 μg/日
血糖コントロール	
HbA <sub>1c</sub>	5.8%
M 値	37.0
MAGE 値	172 mg/dl
自己免疫	
抗 GAD 抗体	2.5 U/ml
抗インスリン抗体	(-)
抗サイログロブリン抗体	17.6 U/ml
抗 TPO 抗体	10.7 U/ml
合併症の評価	
網膜症	
中等度非増殖網膜症	
focal photocoagulation 後で安定	
腎症	
尿中 Alb	4.6 mg/日
神経障害	
振動覚 (r/l)	84.0/84.3 μm
R-R 間隔 CV	2.1%
IMT (r/l)	0.8/0.5 mm
ABI (r/l)	1.06/1.06
心電図	
特記すべきことなし	

なお、本研究は京都大学大学院医学研究科・医学部  
医の倫理委員会によって実施が承認されている。

## 症 例

症例：36 歳，女性，AB 型 Rh (+)。

主訴：無自覚低血糖。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：22 歳時より摂食障害あり，時に過食と自己嘔吐。

個人歴：喫煙・飲酒なし。

現病歴：15 歳時に口渇・全身倦怠・体重減少あるため，近医受診。1 型糖尿病と診断された。直ちに強化インスリン療法が開始されるが，血糖コントロールは不安定であり，無自覚低血糖によって交通事故の既往もある。Table 1 に示すように，内因性インスリン分泌は枯渇，血糖コントロールは 30~40 単位のイン

**Table 2** 第 1 回入院時の一般検査

血液検査			
WBC	4400	×	10 <sup>6</sup> /μl
RBC	413 万	×	10 <sup>6</sup> /μl
Hb	12.6		g/dl
Ht	37.9		%
Plt	20.2 万	×	10 <sup>6</sup> /μl
PT(INR)	1.13		
APTT	40.2		sec
感染症			
VDRL	(-)		
梅毒 TP 抗体	(-)		
HBs 抗原	(-)		
HBs 抗体	(-)		
HCV 抗体	(-)		
内分泌検査			
TSH	1.1		μU/ml
free T <sub>4</sub>	0.91		ng/dl
生化学検査			
AST	25		IU/l
ALT	26		IU/l
LDH	177		IU/l
ALP	189		IU/l
γ-GTP	43		IU/l
ChE	179		IU/l
TP	6.7		g/dl
Alb	4.0		g/dl
T-Bil	2.2		mg/dl
Na	143		mEq/l
K	3.8		mEq/l
Cl	104		mEq/l
Cre	0.7		mg/dl
BUN	16		mg/dl
T-CHO	186		mg/dl
HDL-CHO	79		mg/dl
LDL-CHO	82		mg/dl
TG	40		mg/dl
HbA <sub>1c</sub>	9.1		%

スリンを用いて HbA<sub>1c</sub> 5.8~9.8%，M 値<sup>3)</sup>37.0，MAGE 値<sup>4)</sup>172 mg/dl と不良，合併症は中等度非増殖網膜症で腎症は 1 期であり，2004 年 1 月膵・膵島移植研究会ワーキンググループ「膵島移植班」膵島移植適応検討委員会に膵島移植適応判定評価を申請し，同年 3 月，適応と判定され膵島移植のレシピエントとして登録された。

身体所見：171 cm，63 kg，心肺腹部に特記すべきことなし。

入院経過(第 1 回膵島移植)：2004 年 4 月 2 日に血糖のコントロールが不良であるため入院の上，加療されていた(Table 2)。2004 年 4 月 7 日くも膜下出血に

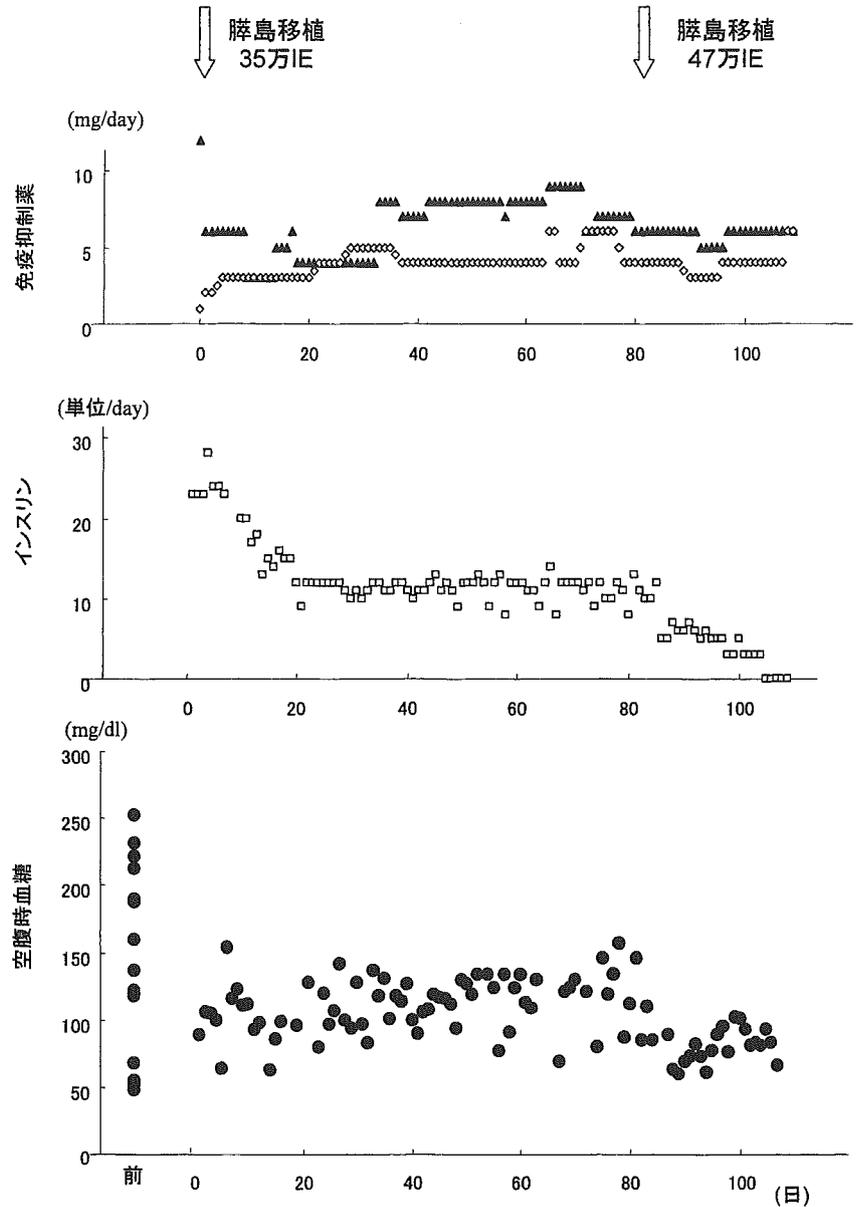


Fig. 1 臨床経過. 上段に免疫抑制薬ラパマイシン(▲)ならびにタクロリムス(◇)の使用量, 中段に空腹時血糖, 下段に使用した一日あたりのインスリン量を示す. 横軸は第1回移植後の日数を表す.

よる心停止ドナー(40歳代男性, 180 cm, 78 kg, 血液型B(+))より膵臓の提供があったため, 膵島単離を行った. 収量は350,400 IE(islet equivalent), 純度60%, 細胞量7 mlと膵島移植が可能であると判断, 膵・膵島移植研究会ワーキンググループ「膵島移植班」のレシピエント選択のルールに基づき, 膵島移植の第一候補となった.

バシリキシマブ20 mg点滴静注, ラパマイシン12 mg内服, タクロリムス1 mg内服し, 血管造影室に移動, エコーガイド下に経皮経肝的に門脈を穿刺し, 単離した膵島を移植した. 第1病日以降の免疫抑制薬は, トラフレベルがラパマイシンについては12~15 ng/ml, タクロリムスについては3~6 ng/mlとなるように内服量を調節(Fig. 1上段), また第4病日にバシリキシマブ20 mgを点滴静注した.

血糖コントロール(Fig. 1下段)は, 第4病日まで速効型インスリンを持続静注, 以降は超速効型インスリンと持続型溶解インスリンを用いて食前80 mg/dl, 食後2時間100 mg/dlを目標にインスリン量を調節した. インスリン必要量は漸減し(Fig. 1中段), 血糖コントロールも第32-33病日の血糖から算出されたM値4.6, MAGE値73 mg/dl(Table 3)と著明に改善していた. 第44病日には一日合計11単位のインスリン皮下注射で退院した.

また, 第30病日にグルカゴン負荷試験を施行, Cペプチドは負荷前0.21 ng/ml, 負荷6分後0.47 ng/mlと内因性インスリンの存在が確認され, グルカゴンに対する反応性も認められた(Table 4).

入院経過(第2回膵島移植): 2004年7月2日(第1回膵島移植第86病日)くも膜下出血による心停止ドナ

**Table 3** 血糖不安定性の指標

	第 1 回 移植病日 (日)	第 2 回 移植病日 (日)	M 値	MAGE 値 (mg/dl)	インスリン (単位/日)
2002 年 9 月 27 日	—	—	37.0	172	30
2004 年 5 月 10 日	33	—	4.6	73	11
2004 年 8 月 5 日	120	34	0.6	33	0

M 値は基礎値を 100 mg/dl として算出。MAGE 値は 2 日間の血糖値を基に算出。

**Table 4** グルカゴン負荷試験

	第 1 回 移植病日 (日)	第 2 回 移植病日 (日)	血糖		CPR	
			(mg/dl)		(ng/ml)	
			0 分	6 分	0 分	6 分
2002 年 9 月 24 日	—	—	84	89	<0.1	<0.1
2004 年 5 月 7 日	30	—	108	133	0.21	0.47
2004 年 7 月 2 日	86	—	121	143	0.25	0.66
2004 年 7 月 30 日	115	29	88	113	0.35	1.2

1 mg のグルカゴン負荷によるインスリン分泌能を測定した。

**Table 5** 75 g 経口糖負荷試験

	0 分	30 分	60 分	90 分	120 分
血糖 (mg/dl)	86	137	154	170	123
インスリン ( $\mu$ U/ml)	1.8	9.5	15.0	19.2	9.9
C ペプチド (ng/ml)	0.45	1.1	2.0	3.0	2.7

第 2 回膵島移植術後第 32 病日に施行した 75 g 糖負荷試験の結果を示す。

— (50 歳代女性, 153 cm, 60 kg, 血液型 B(+)) より膵臓の提供があったため膵島単離を行った。収量は 474,000 IE, 純度 40%, 細胞量 5 ml と膵島移植が可能であると判断された。本症例のインスリン必要量は一日約 11 単位であり, 7 月 2 日に施行したグルカゴン負荷試験で (Table 4), C ペプチドは負荷前 0.25 ng/ml, 負荷 6 分後 0.66 ng/ml と第 1 回膵島移植第 30 病日の成績より改善しているもののまだ低値であるため, 膵・膵島移植研究会ワーキンググループ「膵島移植班」のレシピエント選択のルールに基づき, 膵島移植の第一候補となった。

エコーガイド下に経皮経肝的に門脈を穿刺し, 単離した膵島を移植した。同様に免疫抑制薬を用い, 血糖コントロールも第 1 病日より超速効型インスリンと持効型溶解インスリンを用いた。第 19 病日 (第 1 回膵島移植第 105 病日, 以下同様) にはインスリン注射から離脱, 第 29 病日 (第 115 病日) に施行したグルカゴン負荷試験 (Table 4) では, C ペプチドは負荷前 0.35 ng/

ml, 負荷 6 分後 1.2 ng/ml とさらに改善を示し, 第 32 病日 (第 118 病日) に施行した 75 g 経口糖負荷試験 (Table 5) では正常型を示した。第 35 病日 (第 121 病日) にインスリン離脱のまま退院。第 33~34 病日の血糖から算出された M 値 0.6, MAGE 値 33 mg/dl であった (Table 5)。

合併症・副作用: 膵島移植では, 移植そのものによる合併症と免疫抑制薬による副作用が治療の主なリスクである<sup>5)</sup>。本症例において, 第 1 回目の膵島移植直後の腹部エコー検査にて右腎臓周囲に低エコー領域の出現を認めたため, 開腹手術を行ったところ, 腹腔内に約 1 l の出血を認めた。しかしながら, すでに止血していた。第 2 回目の膵島移植では問題なかった。

また, 移植後に一過性の肝障害を来すことが報告されているが, 本症例において, 第 1 回移植の第 4 病日, 第 2 回移植の第 7 病日にそれぞれ頂値を示す肝障害を認めた (AST は, それぞれ 95 IU/l, 74 IU/l)。しかしながら, いずれも一過性で一カ月以内に前値に復

した。

免疫抑制薬の副作用として、骨髄抑制が報告されている。本症例において、白血球減少が認められたため、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を投与した。また、高脂血症はスタチンを投与することでLDLコレステロール値を100 mg/dl以内に保つことが可能であった。タクロリムスによる腎症の増悪が報告されているが、クレアチニンクリアランスは移植後も73 ml/min(体表面積補正)と低下していない。感染症は認められていない。

## 考 察

膵島移植は新たな免疫抑制薬を用いたエドモントンプロトコル<sup>2)</sup>の導入以降、300例以上の症例に対して行われ、膵臓移植に匹敵する成績が報告されている。欧米では、そのほとんどが、脳死ドナーより提供された膵臓から膵島が単離され、温阻血時間が問題となる心停止ドナーからの膵島移植については1例が報告されているに過ぎない<sup>6)</sup>。しかしながら、わが国においては臓器移植法によって、脳死ドナーからの膵島単離は認められていないため、条件のより厳しい心停止ドナーから十分な機能を有する膵島を単離することが要求されている。

膵臓の保存に二層法<sup>7)</sup>を改変して保存液にET-Kyoto液<sup>8)</sup>を用い、さらに膵島分離法はエドモントンプロトコル<sup>2)</sup>を改良することによって、心停止ドナーから効率よく膵島を単離する手技を確立し(松本ら：投稿中)、1回の移植にレシピエントの体重1 kgあたり5,000 IE以上の膵島を単離することが可能となり、わが国においても心停止ドナーを用いた膵島移植でインスリン離脱が可能であることを示すことができた。Ryanらは、体重1 kgあたり9,000 IEの膵島を移植することでインスリン離脱が可能であることを報告している<sup>9)</sup>。これらの症例はすべて脳死ドナーから提供された膵島を用いた成績であるが、我々は心停止ドナーから単離した膵島を体重あたり約13,000 IE用い、インスリン離脱に成功した。より少ない膵島量でインスリン離脱が可能かどうかは、今後の症例の積み重ねが必要である。

膵島移植の治療の最終的な目標はインスリン依存状態の糖尿病患者がインスリン離脱することであるが、もう一つの目標は血糖の不安定性の改善による無自覚血糖や低血糖昏睡など急性合併症からの離脱である。血糖の不安定性の評価にはいろいろな指標が提案されているが<sup>3,4,9)</sup>、我々はM値とMAGE値を用いて評価した。その結果、いずれの指標も、膵島移植前、膵島1回移植後、膵島2回移植後と進むにつれて、改善し

た。MAGE値に関して、カナダ・アルバータ大学にて管理されている1型糖尿病患者の成績が報告され、中央値は8.1 mMで、50%の患者が6.2~10.5 mMに分布している。本症例では、移植前の173 mg/dl(9.6 mM)が、1回移植で73 mg/dl(4.1 mM)、2回移植で33 mg/dl(1.8 mM)と著明な改善を示した。第1回移植後も、1カ月に数回30~40 mg/dl台の低血糖発作を認めたが、第2回移植後は全く消失し、この観点からも膵島移植は有効な治療法と考えられた。

Fig. 1に示すように、インスリン必要量は漸減し、また、Table 4に示すように、第1回移植後に施行したグルカゴン負荷試験でも、第30病日に比較して第86病日で内因性インスリン分泌は改善した。膵島内の血管と肝臓の血管の吻合が進むことがその要因と考えられている<sup>10)</sup>。最近、膵β細胞そのものが増殖するとの報告がされた<sup>11)</sup>。移植膵島のインスリン分泌亢進が膵β細胞の増殖に関与しているかどうか興味深い。

2回目の移植後に施行した75 g糖負荷試験では正常型を示した。しかしながら、インスリン分泌は低く、insulinogenic indexでも0.15に過ぎず、インスリン分泌のピークは負荷90分後と遅延していた。糖尿病性自律神経障害による胃排泄の低下に伴う血糖上昇の遅延とともに移植した膵β細胞量の不足も寄与していると考えられた。それにもかかわらず血糖曲線が正常型であるのは、本症例が1型糖尿病であるためともインスリン抵抗性がないこと、移植後体重が減少したこと<sup>9)</sup>などによりインスリン感受性が良好であるためと考えられた。

膵島移植は、門脈を穿刺するため約10%の症例において、出血が認められている<sup>9)</sup>。本症例においても、第1回の移植後に約1 lの出血があった。門脈内に穿刺したカテーテルの抜去にあたり、十分量のコラーゲンで止血処置をし、腹部エコー検査で経時的に観察することが必要である。その他の合併症・副作用は、既報の範囲内であった。

2回の移植でインスリン離脱が可能であること、血糖の安定性が達成され無自覚性低血糖が消失したこと、ならびに合併症・副作用の程度から、わが国においても心停止ドナーからの膵島移植がインスリン依存領域の糖尿病に対する安全かつ有効な移植手技であることが明らかとなった。

謝 辞：本研究にあたり、膵・膵島移植研究会ワーキンググループ「膵島移植班」の諸先生方に深謝いたします。

本研究の一部は、厚生労働科学研究費ならびに文部科学省21世紀COEプログラムによる。

文 献

- 1) 金澤康徳(2003)日本人膵移植の現状と将来への展望. 内分泌・糖尿病科 16 : 407-410
- 2) Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV(2000) Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343 : 230-238
- 3) Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M(1965)The M-Valve, an Index of Blood-Sugar Control in Diabetics. *Acta Med Scand* 177 : 95-102
- 4) Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF(1970)Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 19 : 644-655
- 5) Ryan EA, Lakey JR, Paty BW, Imes S, Korbutt GS, Kneteman NM, Bigam D, Rajotte RV, Shapiro AM (2002)Successful islet transplantation : continued insulin reserve provides long-term glycemic control. *Diabetes* 51 : 2148-2157
- 6) Markmann JF, Deng S, Desai NM, Huang X, Velidedeoglu E, Frank A, Liu C, Brayman KL, Lian MM, Wolf B, Bell E, Vitamaniuk M, Doliba N, Matschinsky F, Markmann E, Barker CF, Naji A(2003)The use of non-heart-beating donors for isolated pancreatic islet transplantation. *Transplantation* 75 : 1423-1429
- 7) Matsumoto S, Kuroda Y(2002)Perfluorocarbon for organ preservation before transplantation. *Transplantation* 74 : 1804-1809
- 8) Bando T, Kosaka S, Liu C, Hirai T, Hirata T, Yokomise H, Yagi K, Inui K, Hitomi S, Wada H(1994)Effects of newly developed solutions containing trehalose on twenty-hour canine lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108 : 92-98
- 9) Ryan EA, Shandro T, Green K, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Shapiro AM, Vantyghem MC(2004)Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes* 53 : 955-962
- 10) Andersson A, Korsgren O, Jansson L(1989)Intraportally transplanted pancreatic islets revascularized from hepatic arterial system. *Diabetes* 38(Suppl 1) : 192-195
- 11) Dor Y, Brown J, Martinez OI, Melton DA(2004)Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature* 429 : 41-46