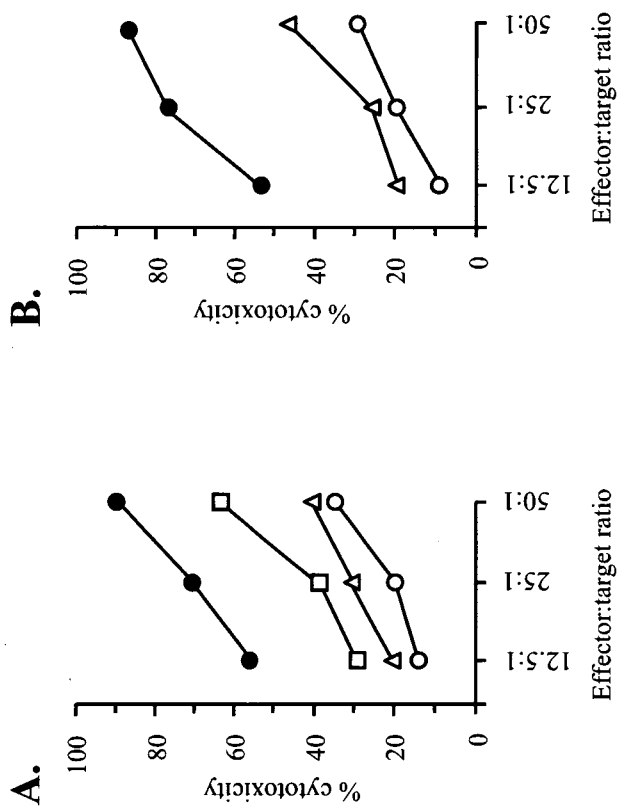
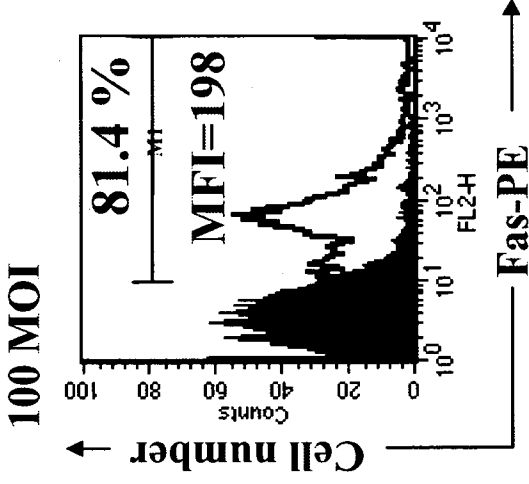
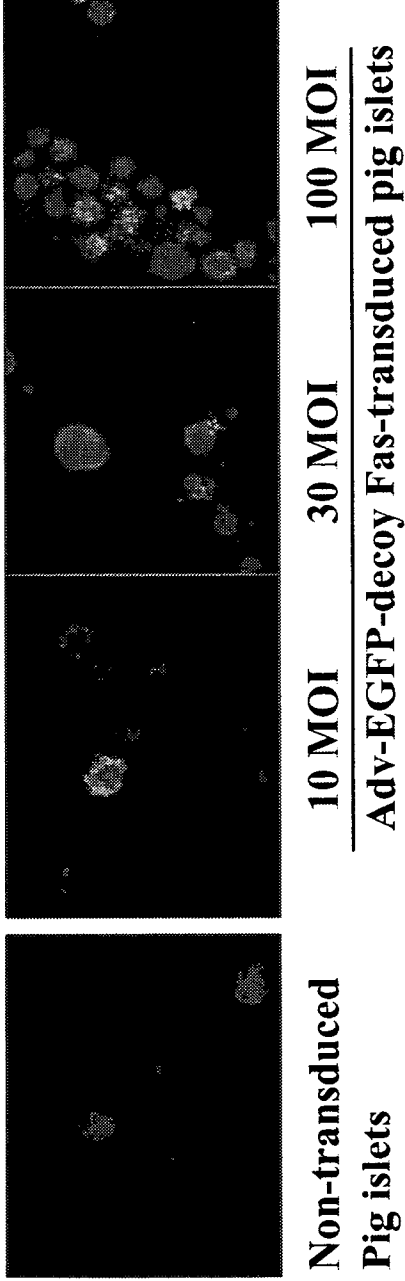


平成19年度厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業
 基礎研究成果の臨床応用推進研究 分担研究報告書(大阪大学 伊藤壽記) 図3

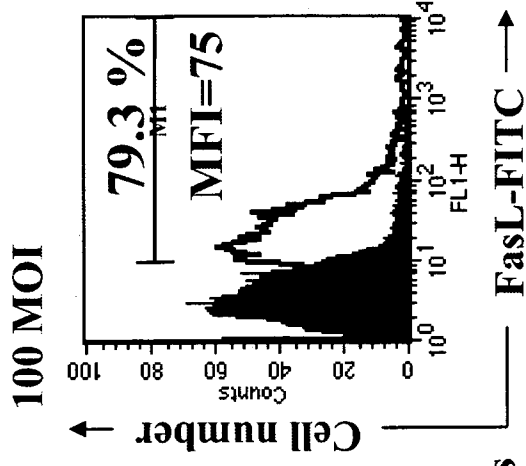
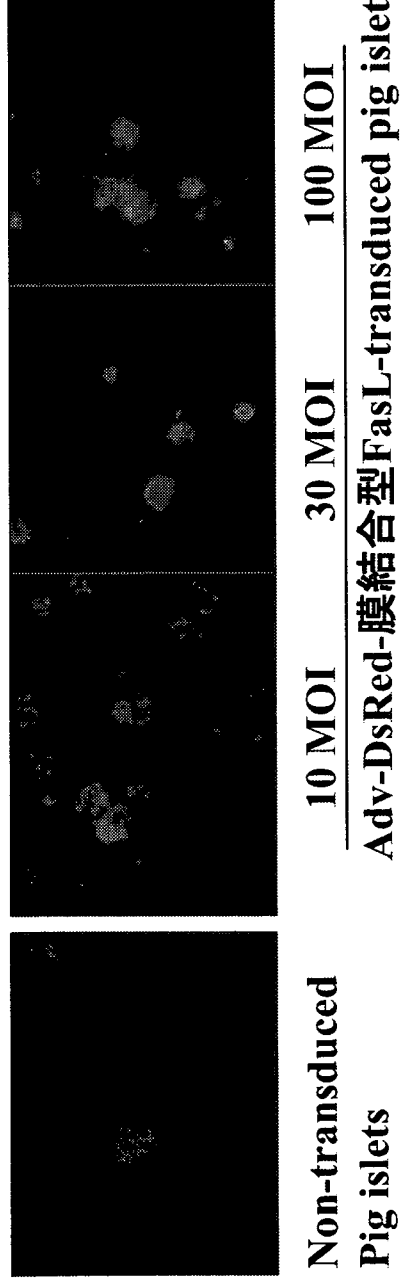


平成19年度厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業
 基礎研究成果の臨床応用推進研究 分担研究報告書(大阪大学 伊藤壽記) 図4

ヒトdecoy Fasの発現



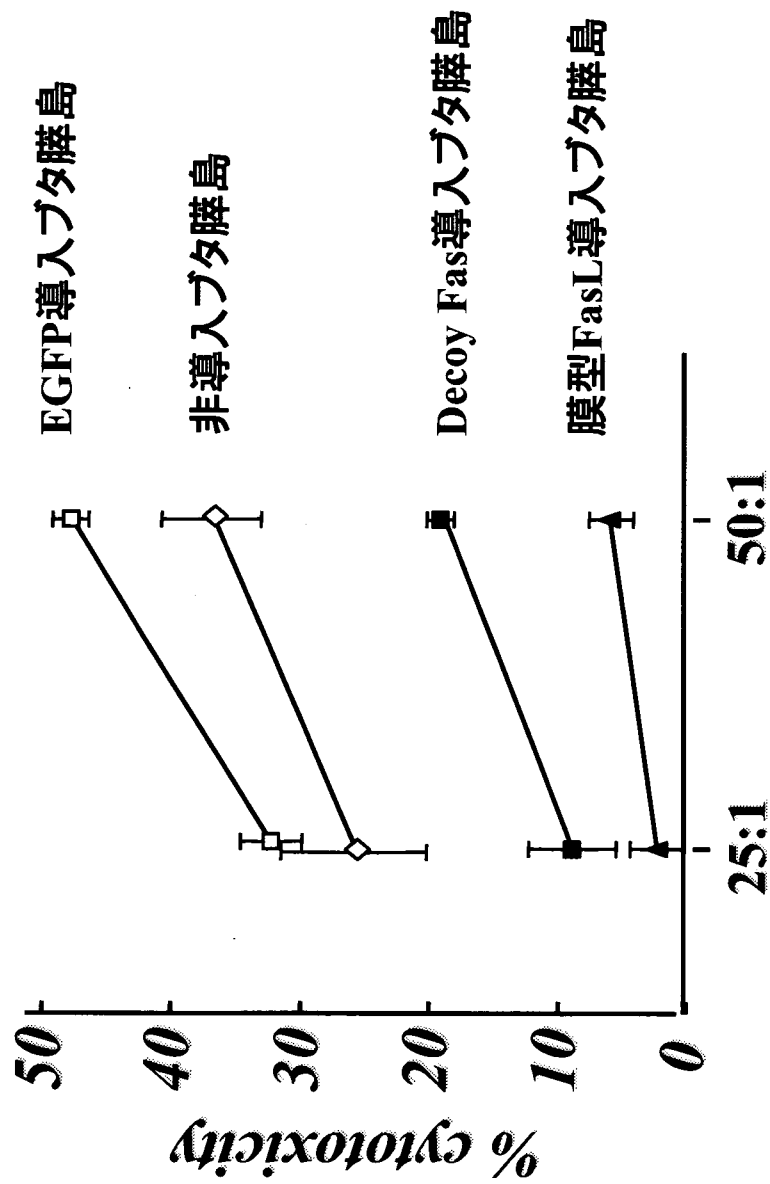
膜結合型ヒトFasLの発現



MI: 陽性細胞

平成19年度厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業

基礎研究成果の臨床応用推進研究 分担研究報告書(大阪大学 伊藤壽記) 図5



Effector:target ratio Effector cells; ヒトCD8⁺ CTL

平成19年度厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業
 基礎研究成果の臨床応用推進研究 分担研究報告書(大阪大学 伊藤壽記) 図6

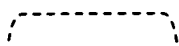
Day 3



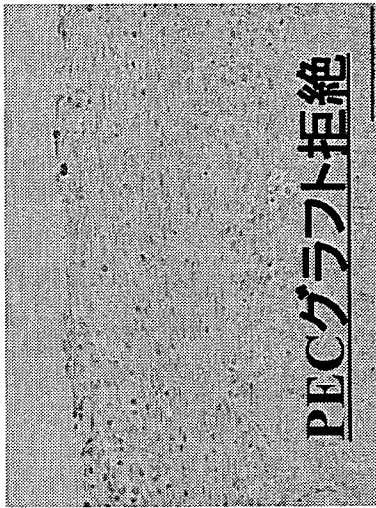
Parental PEC



異種グラフト

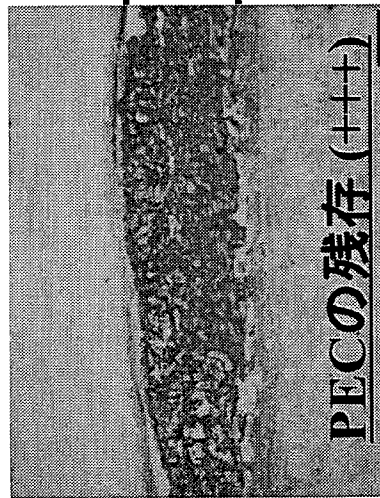


ラット腎臓



Day 5

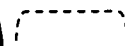
PECグラフト拒絶



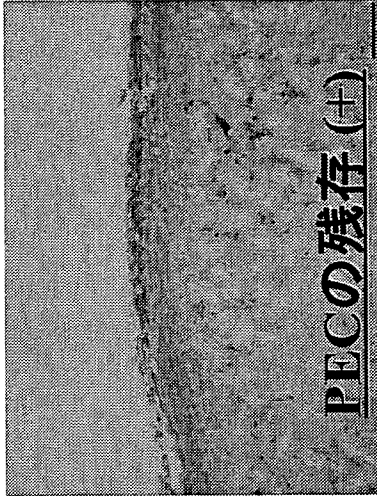
decoy Fas PEC



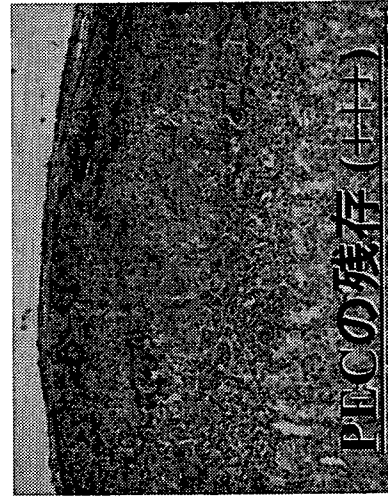
異種グラフト



ラット腎臓



PECの残存 (+)



膜結合型
FasL PEC



異種グラフト

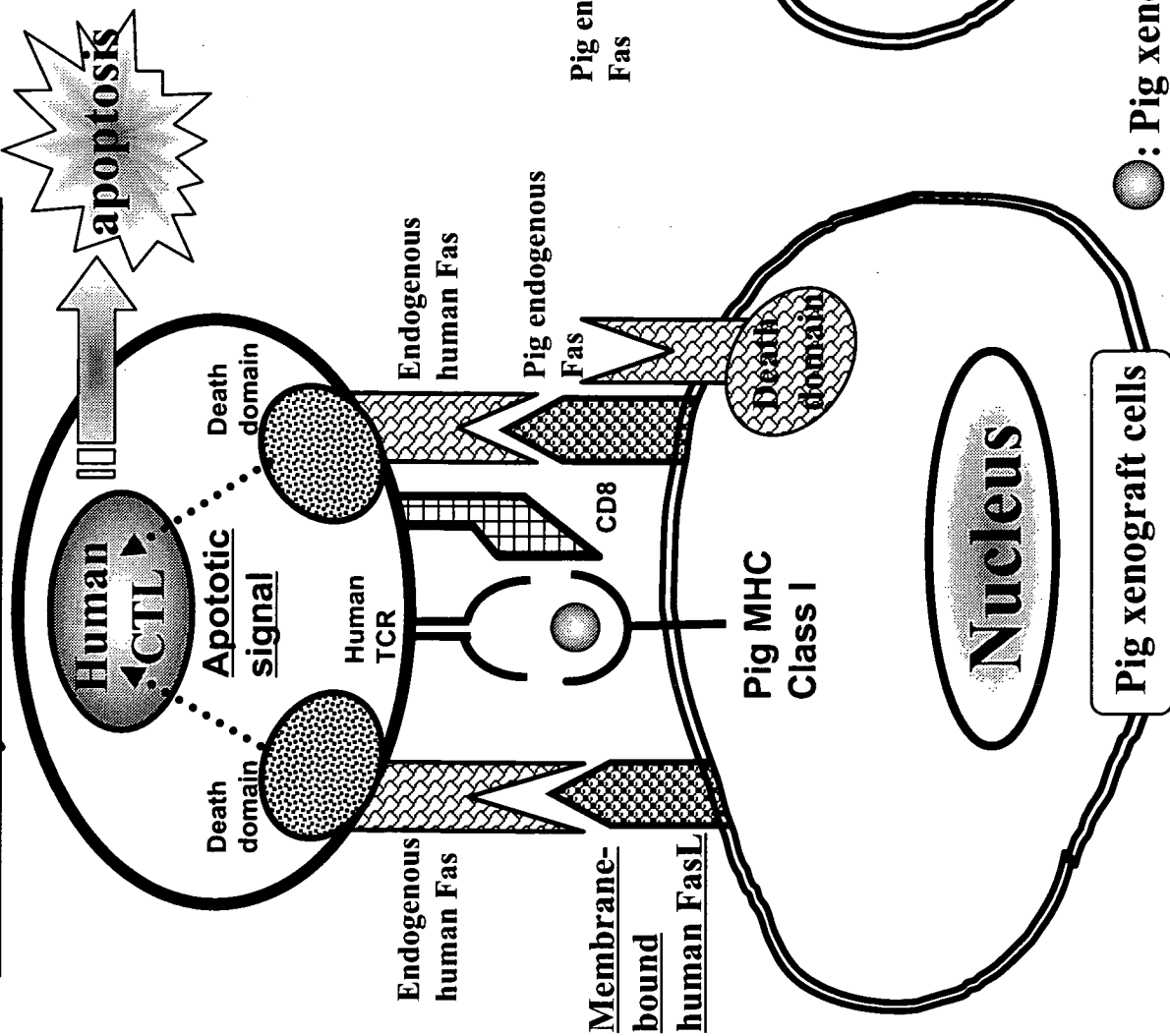


ラット腎臓

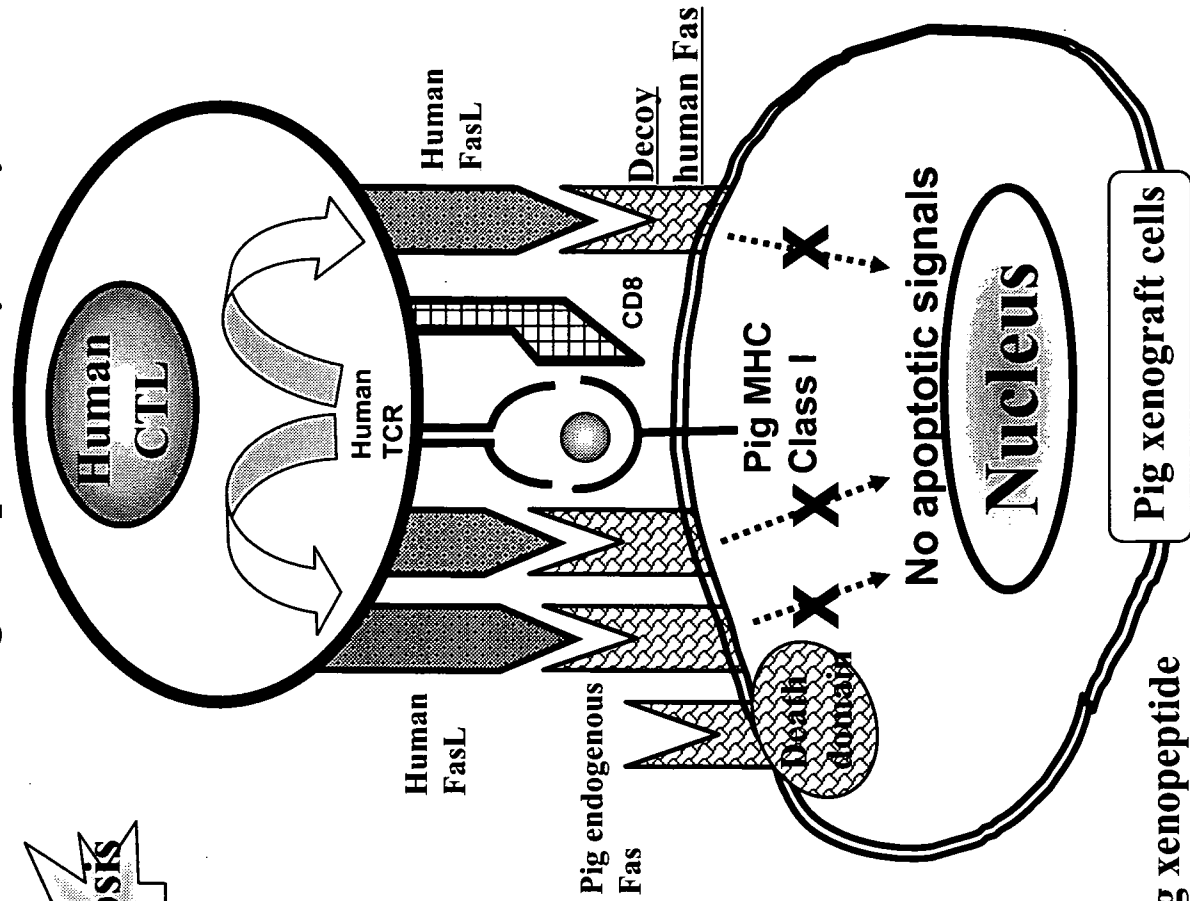


PECの残存 (++)

Kill CTL by membrane-bound FasL



Binding competition by decoy Fas



平成19年度厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業
 基礎研究成果の臨床応用推進研究 分担研究報告書(大阪大学 伊藤壽記) 図8

研究要旨：本研究班の研究者が中心となって実施されている「膵島移植の効果と安全性に関するレトロスペクティブ調査」におけるデータの解析方法について、Clinical Islet Transplantation Registry (CITR) のAnalysis Planを参考に検討した。解析方法は、非常にオーソドックスなもので十分ではあるが、移植患者数が本邦ではかなり少ないことから、事前情報や先行研究結果を積極的に利用する解析アプローチが有用かもしれない。一方で、多くの変数を不備なく測定することはかなり厳しく、また、移植後経時的にデータを収集する必要があるため、研究支援体制、特に、データ管理が重要と思われた。

1. 研究目的

膵島移植データの解析方法について、Clinical Islet Transplantation Registry (CITR) のAnalysis Planを参考に検討する。

2. 研究方法

本邦における膵島移植データの解析の参考とするため、Clinical Islet Transplantation Registry (CITR) でのAnnual Report作成などに利用されているAnalysis Planについて検討した。

（倫理面への配慮）

該当しない。

3. 研究成果

・CITRでの評価項目について

インスリン離脱の有無、インスリン離脱の持続期間、臓器機能評価、糖尿病に関するマーカー、低血糖障害、代謝機能などであった。その他に考慮すべき項目として、施設、膵島移植単独か腎移植後の膵島移植か、移植年、レシピエントやドナーの背景因子、膵島の状態、移植導入期と免疫抑制の状況、有害事象や検査値などの安全性項目などが挙げられている。

・CITRでの解析の目的

インスリン離脱・離脱期間・graft lossに影響を及ぼす要因の検討（最初の移植時、再移植時）、当糖尿病に関するマーカーなど（HbA1c、C-ペプチド、血糖値など）の変化、低血糖の有無、導入療法や免疫抑制剤の使用状況、合併症の種類、移植膵島の量や質、移植後のQOL、膵島移植の自然史などについて検討することが挙げられている。

・CITRでの解析方法

上記の評価項目の単純集計（記述統計）や経時的な変化についてはまずは検討する。主要な評価項目については、単変量解析及び多変量解析を用いて、それらにどのような変数が影響を及ぼしているかの解析を行っている。特にインスリン離脱の有無の解析についてはロジスティック回帰分析、インスリン離脱期間などの解析にはCox回帰分析、HbA1cや他のマーカーなどの解析にはその経時性を考慮した反復測定データの解析（具体的には線型モデルを用いた解析）を用いるよう提案している。

解析担当者が特に気をつけているのが、結果の解釈と一般化可能性についてである。

前者については、対象患者の異質性が非常に大きいことから、多変量解析を用いて様々な要因を調整し結果を提示する場合には、その解釈に多大な注意を払う必要がある。異質性が大きいという欠点がある一方で、CITRはエドモントン・プロトコールが提案された以降の患者がほとんどあることから、結果の一般化可能性という意味ではそれなりに結果の外挿が可能と思われる。

4. 考察

当然ながら、測定変数や評価項目については、本邦での「臍島移植の効果と安全性に関するレトロスペクティブ調査」と同様のものであり、また、解析方法についても、非常にオーソドックスなものであった。ただし、これだけ多くの変数を不備なく測定することはかなり厳しく、実際には、データの欠損が多く見られるようである。また、移植後経時的にデータを収集する必要がある一方で、いわゆるmissing visitsやloss to follow-upの問題が生じており、研究支援体制、特に、データ管理の重要性が認識されている。本邦においても、研究事務局及びデータセンターの役割が非常に重要になってくるとと思われる。最後に本質的な問題として、本邦では、移植患者の絶対数が少ない。多変量解析などを行うには限界がある。その点をどう対応するか、ベイズ流に事前情報などを有効利用するのか、今後議論する必要がある。

5. 結論

臍島移植データの解析方法について、CITRのAnalysis Planを参考に検討した結果、現段階では特殊な解析方法は見あたらなかったものの、今後の他の移植データの解析で問題となっているような競合危険などが問題視されてくると思われた。また、本邦では特に移植患者数は多くないことから、実施できる解析は限定される。ベイズ流のアプローチなど、他の情報を用いた解析方

法が有用かもしれない。加えて、測定項目が多いことや患者のフォローアップが長年に渡ることから、データ管理を含めた研究支援体制が重要と思われた。

6. 健康危険情報

特になし。

7. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

特になし。

8. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

研究要旨：1型糖尿病治療法としての膵島移植を適格に評価するためのエンドポイントを設定するために、今年度は過去の膵島移植症例に対する評価項目の調査を行った。

これまでの膵島移植の評価は主に、有効性に関してはインスリン離脱とC-peptide値、安全性については移植時手技及び免疫抑制剤による有害事象の関して行われてきた。C-peptide値は長期にわたり移植膵島の機能を評価する指標として有用であると考え、今後は長期的な有効性（患者QOLの向上、糖尿病合併症の発症抑制など）と安全性（免疫抑制剤による有害事象）による評価がより重要になると考えるため、これらに着目して研究を進めていく予定である。

1. 研究目的

医療における治療法評価に、適切なエンドポイント（評価項目）の設定は欠かせない。画期的な新規治療法は、既存の疾患治療の概念を変えるものとなるため、新たなエンドポイントの設定が治療法の有効性、安全性の評価の為に必要となってくる。

膵島移植は、当初1型糖尿病治療の根治治療になりうる方法として試みられてきた。しかし期待されていたインスリン注射からの完全離脱は、移植後5年で7.5%であることが報告された（Ryan, E.A. et al., Diabetes, 54: 2060-2069, 2005）。その一方で、移植膵島自体は機能し続け、血糖値維持が容易になり、患者のQOL向上に貢献できることが明らかになりつつある。

本研究においては、膵島移植が1型糖尿病治療の選択肢の1つとして標準的治療法となるために必要な、治療のエンドポイント（評価項目）を設定できることを目的とする。適切なエンドポイントが設定できれば、膵島移植のリスクベネフィット評価が可能になり、1型糖尿病治療法としての位置づけ及び適応患者が明確になると考える。

研究1年目の本年度は、膵島移植でこれまでの有効性と安全性の評価項目を調査し、今

後のエンドポイント候補となりうるものを探索することとした。

2. 研究方法

1) 海外報告例におけるエンドポイントの調査
海外で実施された膵島移植に関する報告のうち、エドモントンプロトコール（Shapiro, A.M. et al., New Engl. J. Med., 343: 230-238, 2000）の使用し、Clinical trialとして実施されたもの（Shapiro, A.M. et al., New Engl. J. Med., 355: 1318-1330, 2006）と移植後長期の追跡がなされているもの（Ryan, E.A. et al., Diabetes, 54: 2060-2069, 2005）について、有効性に関する評価項目と安全性に関する評価項目をまとめた。

2) 国内症例における各評価項目における結果の調査

これまで国内で実施された17例の症例についての評価項目を、海外報告例と同様にまとめた。

3. 研究結果

1) 海外症例における評価項目：Clinical trialの場合

36症例の多施設共同臨床試験であり、有効性の評価項目は、①のように設定されていた。

①有効性に関する評価項目

(1) 主要評価項目：

- ・最終移植1年後のインスリン離脱

(2) 副次的評価項目

・フォローアップ期間（中央値41ヶ月）を通してのインスリン離脱

- ・HbA1c値の改善
- ・mean amplitude of glycemic excursions (MAGE)
- ・basal C-peptide level
- ・stimulated C-peptide level
- ・インスリン必要量の減少

なお膵島生着をbasal C-peptide level 0.3ng/ml以上と定義し、その比率を求めている。

②安全性に関する評価項目

有害事象 (adverse events) として、まとめて結果を報告している。なお、死亡、PTLD (移植後リンパ増殖性疾患)、癌、日和見感染、サイトメガロウイルスあるいはEpstein-Barrウイルス感染は認められていない。

(1) 重篤な有害事象 (serious adverse events)

38件の重篤な有害事象が認められ、うち23件が膵島移植医療に関連した事象とされた。18件が入院を要した。

・免疫抑制剤に関連する重篤な有害事象：好中球減少症5件など

・移植手技に関する重篤な有害事象：腹腔内出血7件/77移植 (9%) 等

(2) 非重篤有害事象 (nonserious adverse events)

主な10事象 (mouth ulcer 92%など) が報告され、9例で免疫抑制剤の処方変更が行われた。

(3) 腎機能に関する評価

腎機能の評価のため、血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランス、尿中アルブミン値について検討されている。

2) 海外症例における評価項目：5年のfollow-up結果

エドモントンプロトコール使用による最初の膵島移植から5年間follow-up が続けられ、65症例の結果がまとめられている。

①評価項目

(1) C-peptide

(2) インスリン離脱

(3) 低血糖の改善

(4) 移植手技に伴う有害事象

(5) 免疫抑制剤に関連する有害事象

(6) 糖尿病合併症

②評価項目に関するfollow-upの方法

6ヶ月に1度full physical examinationを実施

3) 国内症例における評価項目と結果

国内における膵島移植は、これまで18症例に対して実施され、そのうち17症例に対する33回の移植について結果が報告されている (膵・膵島移植研究班、移植、42, 439-447, 2007)。

①有効性に関する評価

有効性に関しては、17症例の術前及び最終移植回 (1~3回) の移植後1ヶ月における1) インスリン必要量、2) HbA1c値 3) C-peptide値について、検討されている。インスリン離脱に関しては、2回移植の1例、3回移植の2例の計3症例と報告されている。なおbasal C-peptide level 0.3ng/ml以上の症例は、移植後6ヶ月86.5%、1年78.7%、2年62.9%であった。

②安全性に関する評価

安全性に関する評価は、1) 膵島移植手技に伴う合併症 (腹腔内出血1例) が具体的に報告されている。2) 免疫抑制剤による副作用は具体的に報告されていない。

4. 考察

膵島移植医療の評価項目として、これまで主に使用されてきたものは、有効性に関しては、インスリン離脱、C-peptide値、HbA1c値などであり、安全性に関しては、移植手技あるいは免疫抑制剤による有害事象であった。

1) 有効性のエンドポイント

膵島移植医療が1型糖尿病の根治治療法とはならないこと、そして患者のQOL向上が目的となってきたこと勘案すると、プライマリーエンドポイント (主要評価項目) をインスリン離脱とするのは、膵島移植の治療効果を一部しか評価していないことになると思われる。C-peptide値は、移植膵島の機能評価を可能とする数値として有効であると思われる。

長期的な1型糖尿病に対する有効性としては、糖尿病合併症の軽減が期待されるが、現在までに明確な結果は出ていない。

患者のQOL向上を評価するためには、①患者のQOL指標自体をエンドポイントとする、②患者のQOL向上と相関関係にある指標をエンドポイントとする、のいずれかが考えられる。いずれにしても、これまでの膵島移植後患者のQOL調査は極めて少なく（報告はToso, C. et al., *Transplantation* 84, 664-666, 2007のみ）、現時点でエンドポイントとして利用できるほど確立したQOL指標はない。エンドポイントと関連したQOL指標は、今後の重要な課題である。

2) 安全性のエンドポイント

膵島移植医療には、①移植時の有害事象、②免疫抑制剤による有害事象の可能性が存在するため、治療法の評価を行う上でこれら进行评估項目として設定することが必要である。特に②については、長期的なfollow-upによりデータを収集することが、膵島移植医療のリスクベネフィット評価を行う上で不可欠である。

3) リスクベネフィット評価

膵島移植医療は確定的なリスクベネフィット評価が可能なほど、年月や症例数の積まれた治療法ではない。しかし、膵臓移植と比べると移植時の有害事象のリスクは低いことから、1型糖尿病の根治治療法とはならなくても、有用な治療法の1つとなり得る状況と考える。

来年度以降は、長期的な有効性（患者QOLの向上、糖尿病合併症の発症抑制など）と安全性（免疫抑制剤による有害事象）の評価に着目して、研究を進めていく。

5. 結論

これまでの膵島移植の評価は主に、有効性に関してはインスリン離脱とC-peptide値、安全性については移植時手技及び免疫抑制剤による有害事象の関して行われてきた。C-peptide値は長期にわたり移植膵島の機能を評価する指標として重要であると考え。今後は長期的な有効性（患者QOLの向上、糖尿病合併症の発症など）と安全性（免疫抑制剤による有害事象）による評価がより重要になってく

ると考える。

6. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

7. 研究発表

1) 論文発表
今年度はなし。

2) 学会発表
今年度はなし。

8. 知財財産権の出願・登録状況

1) 特許取得

該当なし。

2) 学会発表
該当なし。

3) その他
該当なし

分担研究者 畑中暢代 東京大学医科学研究所

探索医療ヒューマンネットワークシステム部門

研究要旨

膵島移植医療の目的は、救命ではなくQOLを改善させることである。つまり、移植膵島の機能が良好であっても、QOLの改善が得られず、患者が満足できなくては意味がない。患者の満足を得るためには、患者の移植医療に対する期待を把握することが重要である。患者の期待を知り、現在医療として提供できるものを患者に理解できるように情報提供を行うことで、医療を受けることで得る結果と患者自身の期待の双方を理解し、現実を直視できる。その結果、患者は自分が受ける医療やその後の生活、人生の選択を向き合って考え、自らの意志で医療を選択するようになる。自らの意志で選択した医療は、結果を自分自身で受け止めることが可能となり、満足度の向上が期待できる。また、医療に対する情報の認識に、患者と医療者間にずれが生じないことも、患者の期待に添うために重要である。患者の期待に添える結果を得ることは、患者の満足度が上がり、QOLの改善を図ることにもなると言える。そのため、膵島移植医療の確立には、膵島移植技術や移植膵島の機能への技術革新だけではなく、患者との良好なコミュニケーションによる患者の期待の把握、正確な医療情報伝達、医療サイドと患者の認識のずれの解消などQOLの改善に向けての対策も極めて重要である。

この目的を達成するために、1) 患者からの情報収集、2) 1型糖尿病患者の膵島移植医療への期待の把握、3) インフォームドコンセントによる患者と医療サイドの情報認識のずれを調査し、患者とのコミュニケーションを充実させる。そして、4) 良質な膵島移植医療を提供し、5) 膵島移植医療前後のQOLの調査を行い、従来の膵島移植医療と比べQOLが改善することを示す。

研究1年目の本年度は、1)の患者からの情報収集を行い、その結果を分析するとともに、4)の良質な膵島移植医療を提供するため、米国Baylor大学病院において、脳死ドナー膵島移植医療に対して、日本の高い膵島分離技術を導入した。患者からの情報収集の結果、日本においては膵島移植医療の情報が患者へ十分提供されておらず、移植後の患者の満足度も必ずしも高くなかった。Baylor大学病院での膵島移植医療は、日本の技術導入により良好な結果が得られた。

研究協力者：松本慎一 Baylor All Saints
Medical Center, Islet Cell Laboratory,
Baylor Institute for Immunology Research
Islet Cell Transplantation Laboratory

1. 研究目的

膵島移植医療の目的は、生活の質 (Quality of Life: QOL) の改善である。QOLの改善のためには、移植膵島が十分機能するこ

とは当然であるが、免疫抑制剤の副作用への不安や移植膵島機能の低下などの移植後の精神的な負荷の軽減も重要であると考えられる。実際、2007年度米国のBaylor 大学病院より、膵島移植医療を受けた患者が移植膵島の機能が良好であるにもかかわらず、治療継続中にドロップアウトしたことを報告している(Onaca N, Matsumoto S, et al Xenotransplantation 14:472, 2007)。これは、患者は移植膵島の機能より、移植後の不満足な状態から引き起こした心理的負担が影響しドロップアウトしており、QOLの向上を得られなかったと判断できる。一方、我が国において、膵島移植医療のQOL調査の報告はない。

そこで本研究は、我が国における膵島移植のQOLを調査し、QOLを改善するため移植膵島の機能向上および精神的負荷の軽減の方法を導入し、QOLが従来の膵島移植より改善することを目的とする。これは、最終的に患者の満足を得る膵島移植医療を達成することになり、我が国の標準的治療を目指すことにもつながる。

研究1年目の本年度は、我が国の膵島移植医療の待機患者や移植後患者のQOLを知るために、まず患者の満足度の調査を行った。更により安定した膵島機能が得られると考えられる米国の脳死ドナーからの膵島移植に日本の高い膵島分離技術を導入することをBaylor大学病院で実施し、日本における心停止ドナー膵島移植と比較検討した。

2. 研究方法

① 膵島移植適応患者の満足度調査について

2007年4月から12月までの期間に、1型糖尿病患者で膵島移植未登録患者(移植希望患者)、移植待機患者(登録・適応判定保留中)及び移植後患者より、電話及びメール相談の内容を分析した。電話相談は、1回の電話を1カウントとした(実際の時間は1人1回15分から3時間であった)。メール

相談は、同日に同人からの相談は複数回あっても1回とカウントとした。

② 移植膵島の機能に関する日米の比較について

2007年から2008年1月までに、臨床膵島移植のドナー条件を満たした脳死ドナー膵臓を4例得ることができ、4回の膵島分離を実施した。膵臓摘出は、膵島移植チームによって行われ、膵管への保護液注入による保護を行った後、二層法(UW/PFC)保存にて膵臓を膵島分離施設へと運搬した。膵島分離方法は標準的なRicordiらの方法(Ricordi C, et al. Diabetes 38(Suppl 1):140, 1989)を用いた。分離後の膵島の質及び量を標準的なエドモントンプロトコル(Shapiro AM, et al. New Engl J Med 343:230, 2000)にて評価し、移植基準を満たした場合に1型糖尿病患者へ移植した。移植後は、空腹時血糖値、一日インスリン投与量および我々が開発した膵島の生着数が判定できるSecretary Unit of Islet Transplant Objects (SUITO) indexを用いた。SUITO indexとは、我々が開発した新しい移植後の膵島機能評価方法である。移植後の膵島の機能評価は重要であるが、信頼性の高い評価方法はなかった。我々は、膵島移植後の空腹時の血中C-peptide濃度が、空腹時血糖値と比例することに着目し、グラフの傾きが機能している移植膵島数を反映することを見出した(図1)。そこで、健康者の血糖値とC-peptideレベルのデータを用いて、SUITO indexを導いた(Matsumoto S, et al Transplant Proc 37:3435, 2005, Matsumoto S, et al Baylor University Medical Center Proceedings 20:357, 2007)。SUITO indexは、健康人を100%として移植後の生着数が求められる。

計算式は、空腹時血中C-peptide濃度(ng/dl) / [空腹時血糖値(mg/dl) - 63(mg/dl)] x 1500 である。SUITO indexの移植後

3日目から30日目の間の平均値がおよそ30でインスリンからの離脱が可能となる。これは、通常の30%のベータ細胞量があれば、正常血糖値を維持できることを反映している。

(倫理面への配慮)

Baylor大学病院での臨床膵島移植は、米国Food Drug & AdministrationによるInvestigational New Drug (IND) の承認およびBaylor University Medical CenterのInstitutional Review Boardの承認を得た後に、実施している。

3. 研究結果

①について

相談件数は、79名の患者から655件受けた。その内訳は、移植未登録患者が49名(男性17、女性28)、移植待機患者が29名(男性8、女性21)、移植後患者は5名(男性0、女性5)で移植後は全員女性からの相談である。移植未登録患者から111件の相談があり、その内訳は、移植登録についての相談が40件と最も多く、移植についての相談が33件、疾患や症状について26件、渡航移植とその他がそれぞれ6件であった(表1)。移植待機患者では、455件の相談があり、ストレスについての相談が100件と最多で、渡航移植についての相談が96件、症状と治療について85件、その他65件、移植について56件、移植登録について54件と続いた(表2)。移植後患者では、89件の相談があり、ストレスについての相談が26件、症状についてとその他がそれぞれ21件、免疫抑制剤に関する相談が11件、経済面が10件であった(表3)。相談の内容の詳細は、移植登録についての相談は、登録の方法や適応及び保留時の対応についての質問が多い。移植については、膵島移植一般の質問が大半を占めている。また、ストレスに関しては、医療者も含む人間関係の相談がほとんどである。症状や治療に関する相談は、無自覚低血糖症状に関することやインスリン離脱に関する質

問や相談、またはインスリン治療に関する相談が多かった。重要な知見として、膵島移植医療が、インスリン離脱あるいは1型糖尿病を完治するための治療と考えている人が大半で、移植の目的が血糖値の安定化による低血糖発作からの解放とそれに伴うQOL向上であることを理解はしているが、実際の期待はインスリン離脱であり完治であるというのがほとんどである。免疫抑制剤に関する相談は、副作用や妊娠に及ぼす影響の相談が多く、経済面に関しては、免疫抑制剤代や治療費に関する相談、または就職や生活費などの相談になることもある。

②について

4例の膵島分離の結果、膵島収量は $592,023 \pm 95,586$ islet equivalent (IE; 1IEは直径 $150\mu\text{m}$ の膵島が1つ)(平均値 \pm 標準誤差)、Viabilityは $97.0 \pm 0.8\%$ 、純度は $58.2 \pm 9.3\%$ であり、4例すべて移植基準を満たしていた。4例の分離膵島を2名の1型糖尿病患者へと移植した。移植後ただちに移植膵島は機能し、1例は2回目移植後3か月以上がたちインスリン離脱状態であり、もう1例は2回目移植後1か月以内でありインスリン離脱が期待できている。

1例目のインスリン離脱症例を示す。

症例は50代の1型糖尿病の女性で、Baylor大学病院にて膵島移植が実施された。1回目の膵島移植後に血糖値は安定し、2回目の移植後はさらに安定した(図2上)。インスリン使用量は、1回目の膵島移植後3ヶ月で半分以下になり、2回目の移植後1ヶ月でインスリンから離脱した(図2中)。SU10 indexは移植前が0(インスリン枯渇状態)であったが、1回目の膵島移植後に平均9.2まで上昇し、2回目の膵島移植後は平均48.7になった(図2下)。

4. 考察

①について

2000年にカナダのアルバータ大学が、膵

膵島移植医療を受けた1型糖尿病患者7名全例において、1年後のインスリン注射からの離脱を報告した。このことを受け、1型糖尿病患者にとって、膵島移植医療は世界的にインスリン注射から解放される治療として期待された。ところが、移植後5年でのインスリン注射からの離脱率は10%以下であることが判明した。一方、5年後でも約80%の患者において移植膵島そのものは機能しており、インスリン注射が再開しても血糖値が良好に維持され、特に1型糖尿病患者のQOLを低下させる原因の一つである低血糖発作が激減することがわかった (Toso C, et al Transplantation 84: 664, 2007)。そのことより、現在の膵島移植医療は、インスリン注射からの離脱という目的ではなく、低血糖発作からの解放であり、かつQOLを改善させることが主たる目的に変化した。

また、我が国でも、2004年に膵島移植医療が開始され、カナダのグループと同様に、一時的なインスリン注射からの離脱と血糖値の安定が得られている (Matsumoto S et al Transplantation 82: 460, 2006)。しかし、患者の膵島移植医療に対する期待が、インスリン注射からの離脱である場合と低血糖発作からの解放を期待する場合には、同じ程度の移植膵島の機能を得たとしても、QOL及び移植に対する満足度に差があることを臨床の現場では経験をする。それは、患者からの相談内容からも分析できる結果となった。

相談内容からの分析結果は、患者の膵島移植医療に対する期待が大きく反映していると考えられる。膵島移植医療が普及した当初のインスリン離脱の目的のイメージが根強く患者の期待の中に残されており、移植目的の変化が患者へ十分説明できていないことが、移植後の患者の満足度に大きく影響している。その結果、それがQOLの向上の妨げになっている面も大きい。膵島移植医療が標準的な治療でないために、患者が

膵島移植医療に対する正しい情報を得る手段が少なく、移植希望時の初診外来の際の医師からの説明が、患者が得る情報の大半を占めている。現在、膵島移植医療の現場では移植希望時の初診外来で、移植を受けるための申請登録の準備が行われ、申請登録が終了すれば、移植時までの患者の状態フォローは糖尿病内科医に任されていることが多い。そのため、移植待機が長い分、新しい情報や情報の変化を患者が移植医から得る場面が少ないのである。また、医療者が提供する情報や説明内容と患者の理解との間に、ずれがあることが時に相談内容から理解できる。加えて、移植施設間の情報提供の格差や、継続的な情報が必要な移植待機期間や移植後の患者のフォロー体制にも格差があり、医療サイドからではなく患者間のネットワークから得た情報をもとにした質問や相談の内容も多い。また、主治医が糖尿病専門医と移植医の両者が担当することになり、精神面のフォローに関してはお互いに任せてしまい、十分なフォローができていないケースも少なくない。

治療として改良点や発展性の残された膵島移植医療において、情報の変化はやむを得ない。ならば、この情報を患者に十分提供することが重要となってくる。この提供される情報が、患者の期待に影響することは当然であり、最終的には移植後の満足度やQOLに影響を与える結果となる。そのため、患者に情報の変化の可能性も含めた説明が重要となると考える。そして、医療者は、患者の移植に対する期待を把握する必要もあると考える。

今後、1型糖尿病患者の移植に対する期待を把握すること、医療者と患者の意識のずれを知るための研究を進めていく予定である。

②について

京都大学からの心停止ドナーからの膵島移植13例の報告では、膵島分離成功率は8

5%、平均膵島収量は40万IEであり、6名に対する膵島移植の結果、1例のインスリン離脱症例が示されている (Matsumoto S et al Transplantation 82: 460, 2006)。また、心停止ドナー膵島移植では、2回あるいは3回の膵島移植後インスリン離脱を達成した症例でもSUITO indexの平均値は30以下であった (Matsumoto S et al Transplant Proc 37:3435, 2005)。今回の脳死ドナーからの膵島分離では、膵島分離4例中4例が移植可能であり、移植率は100%であった。膵島収量は平均しておよそ60万IEであり、京都大学からの報告の1.5倍であった。膵島分離方法が標準的なRicordi法を用いたことから、膵島分離方法の改良によりさらなる膵島収量増加が望める。また、平均SUITO indexも48.7であり心停止ドナー膵島移植の1.5倍以上であった。これからの症例を積み重ねることは重要であるが、脳死ドナーからの膵島移植は、心停止ドナーの膵島移植よりよい成績が期待できると考える。

移植膵島の機能が良好にも関わらず、治療継続中にドロップアウトした報告を行ったBaylor大学病院と同様の問題を我が国の患者も抱えているのではないかと考える。今後、この点に関してBaylor大学病院と共同研究を行うことにする。また、Baylor大学病院の提供する移植膵島の機能に関しては、良好と判断し、QOL調査を行う際にQOLに影響を及ぼす因子として、移植膵島の機能が影響する状況は少ないと判断する。その状況の中、膵島移植医療に対する満足度やQOLについての研究を行っていく。

5. 結論

膵島移植医療の確立には、膵島移植技術や移植膵島の機能への技術革新だけではなく、移植医療の目的であるQOL向上への医療者のアプローチは必須である。そのQOL向上のためには、患者の移植医療に対する期待を把握し、患者と医療サイドの情報認識の

ずれをなくし、患者が主体的に膵島移植医療を選択することで患者の満足度を上げることが重要と考えられた。

6. 健康危険情報

特になし

7. 研究発表

論文発表

- 1) 畑中暢代, 松本慎一. 膵島移植医療の現状 血液フロンティア (印刷中)
- 2) Shinichi Matsumoto, Nobuyo Hatanaka et al. Improvement of pancreatic islet cell isolation for transplantation. *Baylor University Medical Center Proceedings* 20, 357-362, 2007
- 3) Shinichi Matsumoto, Nobuyo Hatanaka et al. Estimation of Donor Usability for Islet Isolation with the Modified Ricordi Method. *Transplant Proc* (in press)
- 4) Shinichi Matsumoto, Nobuyo Hatanaka et al. Evaluation of engraftment after single islet transplantation from a brain dead donor by the secretory unit of islet transplant objects (SUITO) index. *Transplant Proc* (in press)
- 5) Hirofumi Noguchi, Nobuyo Hatanaka, Shinichi Matsumoto. Non-heart-beating donation in Japan, *Organ Donation after Cardiac Death*, Oxford Press (in press)

学会発表

- 1) Shinichi Matsumoto, Nobuyo Hatanaka et al. Estimation of donor usability for islet isolation with modified Ricordi Method. September 18th 2007, The Joint Meeting of the International Xenotransplantation Association, the international Pancreas and Islet Transplant Association, and the Cell Trans-

plant Society (Oral Presentation)

2) Shinichi Matsumoto, Nobuyo Hatanaka et al. Evaluation of engraftment after single islet transplantation from brain death donor by secretory unit of islet transplant objects index (SUITO index). September 18th 2007, The Joint Meeting of the International Xenotransplantation Association, the international Pancreas and Islet Transplant Association, and the Cell Transplant Society (Poster Presentation)

3) 松本慎一, 畑中暢代ら. 膵島移植における、日本のドナー基準を採用した際の米国におけるドナー数の検討 2007年11月17日 第34回日本臓器保存生物医学会 (口演・ポスター発表)

4) 松本慎一, 畑中暢代ら. 脳死ドナー膵島移植におけるSecretory Unit of Islet Transplant Objects (SUITO) indexの有用性 2007年11月17日 第34回日本臓器保存生物医学会 (口演・ポスター発表)

8. 知財財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1)寺岡 慧	膵臓移植と膵島移植	門田守人 跡見 裕 炭山嘉伸	消化器外科学 レビュー2008	総合医学社	東京	2008	161～165
2)寺岡 慧	免疫抑制薬としての 分子標的治療薬	御手洗哲也 東原英二 秋澤忠男 五十嵐隆 金井好克	Annual Review 腎臓2008	中外医学社	東京	2008	153～170
2)馬場園哲也	糖尿病性腎症に対す る腎移植	御手洗哲也 東原英二 秋澤忠男 五十嵐隆 金井好克	Annual Review 腎臓2007	中外医学社	東京	2007	183～187
3)剣持 敬	膵島移植の現状と将 来の可能性	門脇 孝 石橋 俊 佐倉 宏 戸邊一之 野田光彦	カラー版 糖尿病学 基礎と臨床	西村書店	東京	2007	1040～1044

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
1)馬場園哲也、他	糖尿病腎症に対する腎移 植および膵腎移植適応・ 現況・展望	内分泌・糖尿 病科	24(6)	596～601	2007
2)寺岡 慧	腎移植	からだの科学	255	155～159	
3)S.Teraoka	Do patients who are aged 7 0 years or over benefit from deceased donor renal transp lantation?	Nature Clinical Practice Nephro logy	3	484～485	2007
4)斎藤拓朗、他	わが国における膵島移植 現況-膵・膵島移植研究会 膵島移植班事務局からの 報告-	移植	20(3)	199～204	2007
5)膵・膵島移植研 究会膵島移植班	膵島移植症例登録報告 (2007)	移植	42(5)	439-447	2007
6)穴澤貴行、他	膵島移植の現状と展望	移植	42(3)	235～241	2007
7)T.Goto, et al.	Application of the Two-L ayer Method on Pancreas Digestion Result in Impro vement Islet Yield and M aintained Viability of Isol ated Islets	Transplantation	83(6)	754～758	2007

8)大河原弘達、他	膵提供からみた膵島移植の現状と問題点-当施設における経験-	移植	42(4)	354~358	2007
9)谷岡康喜	摘出膵をヘリコプターで搬送し、膵島移植を施行した1例	移植	42(5)	470~473	2007
10)Shiri Li, et al.	Improvement Quantity and In Vivo Function of Islet Isolated by Reduced Pressure-Contorolled Injection of Collagenase in a Rat Model	Cell Transplantation	16	539~545	2007
11)Hirofumi Noguchi, et al.	Comparison of M-Kyoto Solution and Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution With a Trypsin Inhibitor for Pancreas Preservation in Islet Transplantation	Transplantation	84(5)	655~658	2007
12)岩永康裕	膵臓・膵島移植による糖尿病治療-現況と展望-	最新医学	62(4)	940~948	2007
13)Kim JY, et al.	Tea Polyphenol Inhibits Allostimulation in Mixed Lymphocyte Culture	Cell Transplantation	16	75~83	2007
14)T.Kenmochi, et al.	Successful Engraftment of Cryopreserved Human Pancreatic Islets into Diabetic Nude Mice	低温医学	33(1)	4~7	2007
15)剣持 敬	膵臓移植の最近の動向	臨床外科	62(13)	1719~1726	2007
16)剣持 敬、他	膵臓移植と膵島移植-世界の現状-	移植	42(6)	536~544	2007
17)剣持 敬、他	生体膵臓移植	移植	42(6)	514~522	2007
18)剣持 敬、他	膵島移植-世界の膵島移植の介入研究から何を学びましたか?	肥満と糖尿病	7(1)	61~63	2008
19)鈴木亜希子、他	生体膵臓移植におけるレシピエントコーディネーターの役割	移植	(42)1	2~6	2007
20)T.Iwai, et al.	The Immunoregulatory Roles of Natural Killer T Cells in Cyclophosphamide-Induced Tolerance	Transplantation	84(12)	1686~1695	2007
21)T.Kajiwara, et al.	Effects of Cyclosporin A on the Activation on Natural Killer T Cells Induced by α -Galactosylceramide	Transplantation	83(2)	184~192	2007
22)M.Satoh, et al.	Successful Islet Transplantation to Two Recipients From a Single Donor by Targeting Proinflammatory Cytokines in Mice	Transplantation	83(8)	1085~1092	2007
23)M.Tanemura, et al.	In vitro and in vivo Prevention of Human CD8 ⁺ CTL-Mediated Xenocytotoxicity by pig c-FLIP Expression in Porcine Endothelial Cells	American Journal of Transplantation	8	288~297	2008