

細胞治療に対するエンドポイント設定の研究

分担研究者 嶋澤 るみ子 東北大学未来医工学治療開発センター

研究要旨

1 型糖尿病治療法としての膵島移植を評価するためのエンドポイントを設定するために、今年度は過去の国内膵島移植症例の結果を、移植後の膵島機能評価指標である SUIITO index を用いて、レトロスペクティブに検討した。

これまでの報告を参考に、移植 1 ヶ月後の SUIITO index と移植 3 ヶ月後の HbA1c 値との相関を検討した。明確な相関は認められなかったが、一定期間の平均値 SUIITO index を用いることができれば、相関がある可能性はあると考える。

SUIITO index は移植後膵島の機能評価として、数値として測定可能な検査値から算出することができるだけでなく、QOL のような単純な数値化の難しい予後まで予測できる可能性のある指標である。臨床試験において、必ず測定される空腹時血糖値と血中 C-peptide 濃度から算出可能なためレトロスペクティブな評価にも使用することができる。今後とも様々な症例に対して評価をおこない、エンドポイントとしての適切性を更に評価していく必要があると考える。

キーワード：プライマリーエンドポイント（主要評価項目）、SUIITO index

A. 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。

国内で再開予定の膵島移植のプロトコールにおける主要評価項目（プライマリーエンドポイント）は、米国 Clinical Islet Transplantation (CIT) Study として実施中のプロトコール (CIT-06&07) 等を参考に、「初回移植から 1 年後に HbA1c<7.0% であり、かつ重症低血糖発作が消失する（初回移植後 90 日から移植後 365 日にかけて）」とされたが、今後とも更に適切なエンドポイントの開発を進めていく必要がある。

研究 3 年目の本年度は、SUIITO (Secretary Unit of Islet Transplant Objects) index のエンドポイントとしての有用性を国内膵島移植症例 (18 例) のデータをもとに評価した。

B. 研究方法

1. 国内膵島移植症例 (18 症例) のデータ

膵・膵島移植研究会事務局がある福島県立医科大学外科学第一講座、後藤満一教授、斎藤拓朗博士よりご提供頂いた。

C. 研究結果

1. SUITO index の評価項目としての意義

①SUITO index の定義

SUITO index とは、松本らによって開発された新しい移植後の膵島機能評価方法である (Matsumoto S, et al Transplant Proc 37: 3435-3437, 2005)。SUITO index は膵島移植後の空腹時血中 C-peptide 濃度が、空腹時血糖値に比例し、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いだすことにより導き出された。健康人の血糖値と C-peptide 濃度のデータから、健康人を 100%として移植後の生着数が求められる計算式となっている。計算式は $\text{SUITO index} = \text{空腹時血中 C-peptide 濃度}(\text{ng/dL}) / [\text{空腹時血糖値}(\text{mg/dL}) - 63] \times 1500$ である。

②移植後膵島機能評価指標としての意義

SUITO index に関しては、以下のような内容が報告されている。

- ・移植後 3~30 日間の平均値がおおよそ 30 (> 26) でインスリンからの離脱が可能 (Matsumoto S, et al Transplant Proc 37: 3435-3437, 2005)。

- ・SUITO index はインスリン減少率と高い相関が認められる (Matsumoto S, et al Transplant Proc 40: 364-366, 2008)

- ・SUITO index が 10 を越えると糖尿病症状やインスリン治療の満足度など QOL が改善するが、10 以下の場合には QOL の改善が認められない (Takita M, et al American Transplant Congress 2009)。

2. 国内膵島移植症例 18 例の結果

18 例のうち移植回数が 1 回のみ : 8 例、2 回 4 例、3 回 6 例であった。個々の症例に関するデータは、血糖値、C-peptide 濃度、HbA1c、抗 GAD 抗体、有害事象、糖尿症性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害について調べられている。

そこで、比較的データのそろっている HbA1c について、SUITO index との関連をみてみることにした。

松本らの論文 (Matsumoto S, et al Transplant Proc 40: 364-366, 2008) を参考に、移植 1 ヶ月後の SUITO index と、移植 3 ヶ月後の HbA1c の相関をみることにした。必要なデータがそろっていた症例は、移植 1 回目で 11 症例、2 回目 6 症例、3 回目 6 症例であった。移植回数毎に相関をみたところ明確な相関は認められなかった。

D. 考察

これまで SUITO index に関する研究に使われてきている数値は、移植後 3~30 日の平均値など日間変動が考慮されており、今回のようにある 1 点の SUITO index で相関性を検討するのはやはり困難であった。一定期間の平均値 SUITO index を用いることができれば、相関がある可能性はあると考える。

E. 結論

SUITO index は移植後膵島の機能評価として、数値として測定可能な検査値から算出することができただけでなく、QOL のような単純な数値化の難しい予後まで予測できる可能性のある指標である。臨床試験において、必ず測定される空腹時血糖値と血中 C-peptide 濃度から算出可能なためレトロスペクティブな評価にも使用することができる。今後とも様々な症例に対して評価をおこない、エンドポイントとしての適切性を更に評価していく必要があると考える。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

該当なし。

H. 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

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）
分担研究報告書

膵島移植医療におけるQOLに関する研究

分担研究者 畑中暢代 東京大学医科学研究所 先端医療社会コミュニケーションシステム 社会連携研究部門

研究要旨

膵島移植医療の対象である1型糖尿病患者は、終生インスリン治療を受けることになり、それは1型糖尿病患者の人生に精神的負荷を与える要因となる。その負担は、患者のQuality of Life(以下QOL)に強い影響を与えている。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、患者が満足を得なければ意味がない。患者のQOLは、患者自身が実感するものであり、医療サイドは、患者の治療への期待する結果を把握するとともに、医学的に必要な情報のみならず患者が治療選択の際に必要な情報を提供するべきである。

2007年度、1型糖尿病患者からの膵島移植医療に関する相談や質問のメールや電話の内容を分析した。2008年度、その結果を基に、疾患や現在の治療そして移植医療に対する意向調査を行った。その結果、移植に対する患者の期待が高いことが明らかとなったが、移植医療の情報提供が不十分であることも明らかとなった。2009年度は、前年度の意向調査を分析し、患者にとって必要であると判断された情報を網羅したパンフレットを作製した。このパンフレットは、患者の治療選択における自律（オートノミー）を支援することが目的である。また、研究協力施設であるベイラー大学病院での膵島移植患者の移植前後でのQOL調査を行い、移植膵島が健常人と比較して10%以上の機能があればQOLが改善することが判明した。日本での膵島移植再開時のエンドポイントとして国際比較の基準として活用できると考えられた。

膵島移植を受ける患者のQOLを改善するためには、より良い膵島を移植することと、患者が自身でよく考えて移植という治療を選択すること(オートノミー)のサポートが必須であると考えられた。

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

A. 研究目的

膵島移植医療の目的はQOLを改善することである。QOLは患者自身が実感するものであるため、患者が膵島移植医療に対する効果を正確に把握し、患者自身が膵島移植を主体的に選択するいわゆる自律（オートノミー）が重要である。

一方で、膵島移植医療は、探索医療の位置に

あり、標準治療になっていないために患者自身での情報収集が難しく、実際患者から必要な情報不足の指摘があった。このため、医療者が提供すべきと判断する情報に加え、患者が必要と考える情報を提供する必要があると考え、その点を満たした情報提供ツールを作成し、患者の自律(オートノミー)をサポートすることを目標とした。一方、膵島移植はQOL改善が目的であるが、QOLをエンドポイントとした膵島移植の評価は我が国ではなく、現在日本での膵島移植は2007年より中断している。そこで、研究協力機関であるベイラー大学病院にて膵島移植前後の

QOL 調査を行い、膵島移植が QOL 改善に役立っているかを明らかにすることを旨とした。

B. 研究方法

2007 年度の研究成果として、2007 年 4 月から 2008 年 3 月までに、膵島移植医療に関わる医療者（医師 1 名、看護師 1 名）は、1 型糖尿病患者・家族・糖尿病内科医などから 778 件の相談を受け、その内容の分析を行った。

2008 年度の研究成果として、2007 年度の相談内容をカテゴリー分けし、既存の糖尿病の特異的 Quality of Life (QOL) 尺度を検索した。これらの作業の後、5 段階のリッカート型尺度を持つ、8 分野合計 50 項目からなるアンケート用紙を作成した（表 1）。アンケートは、2008 年 5 月から 2008 年 10 月に開催された 1 型糖尿病患者会主催の勉強会に、5 回参加しアンケートを行った。計 108 名にアンケート用紙を配布し 105 名より回答を得た（回収率 97%）。アンケート参加者の基本属性は表 2 のとおりである（表 2）。また、アンケート用紙にアンケート内容以外にフリー記載欄を設けたが、そこへの記載は 105 名中 76 名の記載があった。この記載内容で移植に関する内容を 4 つ（移植情報不足、移植費用への期待、移植医療への希望、移植に関する研究への期待）のカテゴリーに分けた（表 3）。

以上の研究成果を踏まえて、今回の研究では、アンケート結果およびフリー記載の内容を網羅するパンフレットを検証し作成した。また、情報を提供するという視点で、法律家や出版に携わるその分野の専門家にパンフレットの内容の検討を依頼した。

研究協力施設であるベイラー大学病院において、健康状態全般を反映する short-form health survey (SF-36)、糖尿病の QOL を反映する Diabetes Form 2.1、インスリン治療の満足度を反映する Insulin treatment satisfaction questionnaire (ITSQ) を膵島移植前 (N=3) およ

び膵島移植後 (N=22) の患者を対象として実施した。

C. 研究結果

アンケートの結果から情報提供ツールとしてパンフレットを作成する (I-III) とともに、米国研究協力機関で膵島移植前後の患者の QOL 調査をおこなった (IV)。

I. アンケート項目から検討

1. 1 型糖尿病について

1 型糖尿病から将来的に解放されると思っている方が 60% 占めており（図 1）、また合併症に対し不安や恐怖を感じている方が 94% 占めていた（図 2）。この結果より、膵島移植医療を受けた場合でも、1 型糖尿病から解放されないことや移植後の合併症発症の変化を記載する必要があると示された（パンフレット P. 12~15 に記載）。

2. 低血糖症状について

低血糖症状から解放されたいと思っている方が 88% いた（図 3）。膵島移植医療により血糖値の安定化を得る情報提供は行われているが、長期でも多くの症例で低血糖から解放されることを記載した（パンフレット P. 12~14 に記載）。

3. 治療について

現在の治療に対し、29% の方が不満足だと回答した（図 4）。インスリン治療に対し、インスリン治療からの離脱を希望している方が 86% 占めていた（図 5）。膵島移植医療を受けた場合もインスリン治療から完全離脱が長期に続くことが難しいことを記載した（パンフレット P. 12 に記載）。

4. 移植医療について

移植への興味は、88% の方が興味を示した（図 6）。ただし、前年度に報告したように、膵島移植、膵臓移植および異種移植への期待は、移植医療を希望する群で有意に多い割合を占めた。ただし、この 3 種類の治療法を単にインスリン治療の代替えとして希望している可能性を示唆

した。それぞれの治療法の差異を正確に理解していない可能性があるため、膵島移植と膵臓移植の比較を記した対比表を示した（パンフレット P. 11 に記載）。ほとんどの方が、移植に伴う合併症や費用を問題視していることも前年度報告したが、その点に関しても比較した形で記載した。ただ、膵島移植医療は探索医療の位置にあり、費用に関しては各施設によって様々な対応があることが一般医療と異なる点である。その点に関しての説明を記載した（パンフレット P. 18 に記載）。

5. 免疫抑制剤について

免疫抑制剤にかかる費用を知っていると回答した割合が少ないのに対し、免疫抑制剤の維持費が大変であると回答した割合が多いことに関しても前年度報告したが、その差異は免疫抑制剤に対する正確な情報からではなくマイナスなイメージを元に回答していることが示唆された。そのため、免疫抑制剤に関して、副作用、費用負担を記載し、将来の可能性も加えた（パンフレット P. 16～17 に記載）。

6. ストレスについて

アンケート結果からも、1型糖尿病患者は多くの精神的負荷を感じていることが明らかとなった。また、移植医療にて、現在の治療や状況から解放されると多くの患者が思い込んでいた。しかし、移植医療そのものに課題も多く、決して移植医療にて患者自身の精神的負荷を軽減できるとは言えない。移植医療を安易に選択するのではなく、しっかり検討することを期待し、その期待の思いを言葉（「あなたは、本当に移植を希望しますか？」）と記した（パンフレットの表紙に記載）。そして、最後に移植医療の課題や探索医療を理解したうえで、移植医療を患者自身で治療選択する患者の自律について記載した（パンフレットの P. 26 に記載）。

7. サポートについて

1型糖尿病治療に対する保険や制度を良く知

らないと3割の方が回答している。制度についての情報提供も必要である（パンフレットの P. 19 に記載）。

8. 生活について

1型糖尿病や治療が生活に支障をきたしていると思っている方が多く、治療によって状態がどのように改善するのか、また、改善できないのかという点を情報として提供する必要がある（パンフレットの P. 25 に記載）。

II. アンケートフリー記載から検討

移植情報不足	…7件
移植費用について	…7件
移植への希望	…4件
移植に関する研究への期待	…10件

フリー記載の内容が重複したものもあるが、項目として22個の意見が記載されていた（表1）。この内容は、どれも質問や希望を示す表現が用いられていたため、それを満たす内容を盛り込むことにした。移植を受けられる人がどのように決まっていくのか知りたいという質問に関しては、膵島移植医療の適応基準と適応判定までの手順を記載することにした（パンフレットの P. 4～10、22～24 に記載）。また、情報の変化が得にくいという意見に対しては、膵島移植医療が探索医療であることを説明することにした（パンフレットの P. 21 に記載）。膵島移植費用や免疫抑制剤に関しては、前述した。移植に対する研究への期待に関しては、近未来に実現する可能性が高いと期待されている治療に関して記載した（パンフレットの P. 20 に記載）。

III. 法律家と出版に携わる専門家との検討

1) 法律家の視点より、下記の意見があった。

- ・患者にわかりやすい言葉を使用する。
- ・書いてあっても理解できなければいけない。
- ・近未来の治療に関しても情報を入れる。

2) 出版に携わる専門家の視点より、下記の意見

があった。

・ 文章内のウェブサイト参照部分のコメントに対し、ウェブサイトをもとめた表を掲載し、見る側にとって情報をわかりやすい形にまとめる。

IV. 米国の研究協力施設における膵島移植前後の QOL 評価

生着膵島数を反映する SUI10 Index が 10 以上の場合（健常人と比べて 10%以上の膵島が生着していることに相当する）SF36 では総合、一般的健康、エネルギー、肉体的機能の項目が、Diabetes Forum2.1 では、症状の項目が、ITSQ でもインスリン治療全般、治療の便利さ、血糖コントロール、低血糖防止の項目が移植前と比べて有意に改善していた(図 7)。一方で、SUI10 Index10 未満では SF36、Diabetes Forum2.1、ITSQ のすべての項目において改善はなかった。また、膵島移植後に SUI10 Index 10 未満の患者は 10 以上の患者と比べて QOL が有意に低かった。以上より膵島移植により SUI10 Index が 10 以上に達することで QOL が改善するが、10 未満では QOL の改善が見られないことが明らかとなった。

D. 考察

I. アンケート項目からの検討

膵島移植医療は、他の救命を目的とした臓器移植医療と異なり、QOL 向上を目的とした移植医療である。そのため、移植医療を受ける時期など十分に検討しなければならない。アンケート結果より、多くの 1 型糖尿病患者は、膵島移植医療にて、インスリン注射からの解放に期待感が高いことが示唆された。しかしながら、膵島移植医療は、探索医療の位置にあり、未だ研究の段階にある。そのため、データも年々変化する可能性が高く、患者の治療に対する目的と実際提供可能な結果をすり合わせ、そのための情報を提供する必要があると考える。また、現段階において、膵島移植医療により、インスリン

離脱期間には限界があり、完全離脱の状況を維持するには難しい点も情報提供の時点で十分説明する必要がある。加え、この情報も変更となる可能性も説明しなければならない。その上で、患者自身が膵島移植医療を受けるか否かを選択すべきである。また、移植に関する費用の情報を求める声は高く、アンケートのフリー記載にも費用に関する質問は多い。膵島移植に要する費用は、膵島移植が保険診療でないため、各施設にて様々な対応がなされている。そのため、現段階では、一般的な費用を提示するのは難しい。

最も、今回情報提供という視点で重きを置いた点は、患者の精神的負荷の軽減に対する情報提供である。

1 型糖尿病の多くは、幼少期や青年期に発症し、血糖値の管理やインスリン治療の方法を習得するだけでなく、糖尿病の管理を終生継続しながら学校生活や社会生活を送ることとなる。1 型糖尿病とともに人生を送ることは、患者の人生に精神的負荷を与える要因となる。1 型糖尿病患者は、糖尿病と上手に付き合う精神と合併症を起こさないという強い意志が要求される。

さらに、移植医療は倫理的問題を有するため、移植医療を選択する患者にとって、移植後もその問題が精神的負荷を増強させる可能性がある。また、移植後は、移植された臓器や細胞の機能が落ちることに対する不安が生じ、そのことに耐えうる精神力も要求される。このように、移植医療に付随する問題や課題から生じる精神的負荷も強く、決して安易に移植医療を選択すべきではない。

そこで、移植医療を選択する際の患者の精神的負荷を軽減するために何が必要かを検討した。移植医療の情報を患者自身では得にくく、患者は医療者に治療選択の多くを任せる状況に陥りやすい。これでは移植医療に対する患者の期待が満たされない場合、患者と医療者の間に不信

や不満の感情が生まれることになる。これは、移植後患者の精神的負荷を増強させる要因ともなる。そのため、情報提供の際、医療者が提供したい情報を提供するのではなく、患者の移植医療に求める結果を知り、それに必要な情報を提供することが重要である。

患者の精神的負荷を軽減させるためには、後述する 3 つのステップが重要となると考えた。患者自身が、治療選択を行なうことは、(I) 患者自身が十分な情報収集をすることが必要となること、(II) その情報と患者自身の生活や考えを照らし合わせること、(III) その結果、自分に最適な治療を自ら選ぶことの 3 つの重要なステップを患者自身が経験することである。このステップを経て移植医療を選択することは、移植医療が自分に本当に利益があると判断した患者のみが移植を受けることになる。つまり、患者にとって移植後の利益が得られる可能性が高まる。

「それでも移植を選択しますか？決めるのはあなたです。」というタイトルをパンフレットの締めくくりに入れたことは、患者自身が十分な情報を得て、治療選択することが重要と考えたからである。

II. アンケートフリー記載から検討

フリー記載内の質問や情報提供の希望の中に 1 型糖尿病患者の妊娠出産情報に関するものがあったが、今回は掲載できなかった。しかし、この点は非常に重要な情報提供であるため、今回は掲載の必要があると考えている。

また、膵島移植医療のクライテリアに関しての希望を多く認めた。これは、膵島移植医療を受けるための条件を十分把握できていないことを示唆する回答であった。条件を伝えるだけではなく、その理由を今後加筆する必要があると考える。

III. 法律家と出版に携わる専門家との検討

法律家より近未来の治療に関して情報を入れるべきであると助言を受けた。それに加え、アンケートフリー記載内にも、膵島移植医療の研究に対する将来的な希望が記されていた。それを踏まえ、今回はバイオ人工膵島や再生医療について簡単な説明を記載した。ただ、iPS 細胞や ES 細胞、遺伝子治療は世間からの注目と期待が高いが、まだ課題が多いため、今回は詳細な説明を避けることとした。現状では、iPS 細胞や ES 細胞から作られたベータ細胞は、まず安全性の問題が解決されなければならない、臨床への目処は立っていない。特に、iPS 細胞や ES 細胞から作られたベータ細胞が、ベータ細胞にとどまらずに奇形腫や癌になる問題を解決するには、癌細胞をコントロールするという非常に難しい問題がある。遺伝子治療についても、遺伝子の導入にウイルスが必要であることが多く、ウイルス感染の問題がある。また、導入した遺伝子が発癌を誘発しないかという問題も検証しなければならない。つまり、iPS 細胞、ES 細胞、遺伝子治療は、現時点では安全性が担保されていないため、近い未来の治療として選択肢として紹介することを今回は避けることとした。

1 型糖尿病は、発症すると一生治らない病気とされていた。2004 年に、日本で膵島移植が開始され、治る可能性が示された。このことは、特に一生 1 型糖尿病を抱えなければならないと考えていた患者にとっての希望となった。ただ、現実には厳しく、移植膵島の長期生着の問題、免疫抑制剤の副作用の問題、移植費用の問題、ドナー不足の問題など、解決すべき課題が山積みである。

今回のアンケート結果より、膵島移植医療が確立するまで、研究段階の膵島移植医療の正確な情報を提供し、患者自身が最適の治療であると確信した上で、膵島移植医療を受けることが重要であるとの結論を得た。この研究成果とし

て作成されたパンフレットで、一人でも多くの患者が膵島移植医療の現実を正確に理解してもらうことを期待している。

IV. 米国の研究協力施設における膵島移植前後のQOL評価

米国における研究協力施設での膵島移植前後のQOL調査の結果、膵島移植後の生着膵島数が健常人の10%以上になると (SUITO Index 10以上)、膵島移植によりQOLが向上することが明らかになった。この米国でのデータは、日本で膵島移植が再開された際に比較の対象として利用でき、我が国の膵島移植の効果を最も重要なQOLの観点から国際的に比較できる。それは、膵島移植を日本でも標準治療として実施する際の根拠と成り得る。

新しいQOLの知見は、今後情報提供ツールに盛り込む予定である。

E. 結論

1型糖尿病患者にとって、移植医療に対し期待が高く、インスリン治療の次の治療候補として捉えられていることは明らかである。しかしながら、移植医療への差異が理解できていないこと、移植に対するイメージが先行していることが問題である。これらは、膵島移植医療が探索医療であるため、十分な情報を患者が得られにくい状況にあるためである。そのような環境の中、患者への情報提供ツールは極めて重要である。

また、移植外来を患者が受診する前に、患者自身が移植に対する情報を得にくい環境も課題として残される。今回、作成したパンフレットが、1型糖尿病患者会や一部の内科外来で使用された。このことが患者にとって情報収集の間口が広がることに期待したい。

米国において、膵島移植後にQOLが改善するためには一定以上の膵島が生着することが必要

であることが判明した。我が国での膵島移植の標準化の際にこれらのデータが比較対照として利用できると考えられた。

膵島移植を受ける患者のQOLを改善するためには、SUITO Index が10以上の値を得られるようなより良い膵島を移植することと、十分な情報提供の元患者が自身でよく考えて移植という治療を選択する(オートノミー)のサポートが必須であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hatanaka N, Takita M, Yamaguchi T, Kami M, Matsumoto S. Interests in beta-cell replacement therapies among Japanese patients with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* (in press)

2) Hatanaka N, Matsumoto S, Tanaka Y, Kami M. Why do Japan's advanced medical treatments never get ahead? *Keio Journal of Medicine* (in press)

3) 松本慎一, 畑中暢代. 再生医療: 臨床応用が進む細胞治療、糖尿病に対する膵島移植によるベータ細胞補充療法 クリニカルエンジニアリング 2009; 20

4) Matsumoto S, Noguchi H, Hatanaka N, Shimoda M, Kobayashi N, Jackson A, Onaca N, Naziruddin B, Levy M. Estimation of Donor Usability for Islet Transplantation in the United States with the Kyoto Islet Isolation Method. *Cell Transplant* 2009; 18: 549-56.

5) Matsumoto S, Noguchi H, Hatanaka N, Shimoda M, Kobayashi N, Jackson A, Onaca N, Naziruddin B, Levy M. SUITO index for evaluation of efficacy of single donor islet transplantation. *Cell Transplant* 2009; 18: 557-62.

6) Noguchi H, Hatanaka N, Matsumoto S. Renal and islet transplantation from non-heart-beating donors in Japan. *Organ Donation and Transplantation After Cardiac Death*. Edt Dvaid Talbot, Anthony M D'Alessandro. Oxford University Press 2009; 289-305.

7) Matsumoto S, Hatanaka N. Islet transplantation from live related donor. *Islet Transplantation: Biology, Immunology,*

and Clinical Applications, (in press)

2. 学会発表

1) 畑中暢代「日本の探索医療はなぜ進まない？
－医師はアメリカへ流出、日本の患者の救いの
思いは何処へ－」 第14回生命倫理セミナー
2009年7月10日東京

H. 知財財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

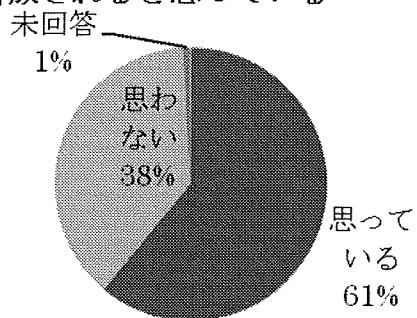
2. 実用新案登録

該当なし

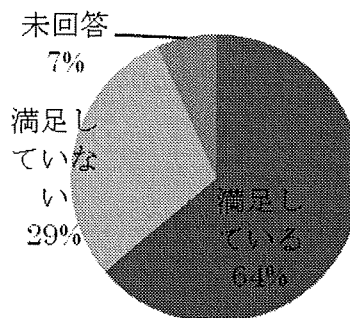
3. その他

該当なし

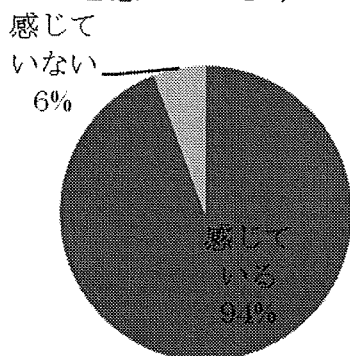
【図1】 1型糖尿病から将来的に解放されたいと思っている



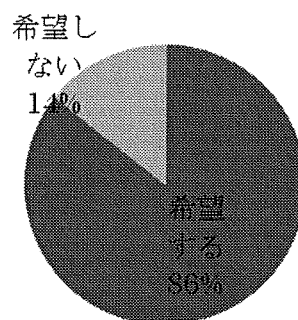
【図4】 現在の治療に対し満足していますか



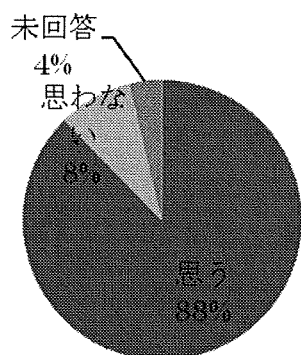
【図2】 合併症に対し不安や恐怖を感じていますか



【図5】 インスリン治療から解放を希望する



【図3】 低血糖症状から解放されたいと思いますか



【図6】 移植医療に対し興味がありますか

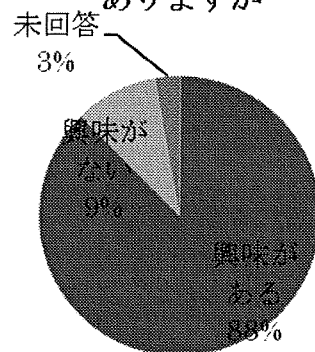


表1) 作成アンケート用紙

1型糖尿病・治療に対する意識調査

性別: 男・女 年齢: 歳 記入日: 年 月 日 記入者: 本人・代筆

所属: 年 月 インスリン: / / 単位

お手数ではありますが、ご自分の素直なお気持ちに当てはまる項に、
◎印をお付けください。

※お気持ちの割合を添括弧でください。
全くそのお方・・・50%以上 かなりその方・・・20~50% 少しその方・・・10~20%
おそれない・・・40~20% 全くおそれない・・・20%以下

	全く そのお方	かなり その方	少し その方	あまり おそれない	全く おそれない
--	------------	------------	-----------	--------------	-------------

1. 1型糖尿病について

① 1型糖尿病は私にとって有害であると思う
② 将来的に1型糖尿病から解放されると思う
③ 病室から解放されるなら新しい治療を受けたい
④ 合併症に対して不安や恐怖を感じる
⑤ 糖尿病の合併症を予防することはできないと思う
⑥ 私は糖尿病合併症が起きている

2. 血糖値について (注: 無自覚性低血糖症: 血糖値の自覚が無く血糖測定すると5.4mg/dl以下である場合)
① 自覚する低血糖症状の回数が多いと思う
※1ヵ月に起こる低血糖の平均回数 (回)
② 無自覚性低血糖の回数が多いと思う
※過去1ヵ月に起こった無自覚性低血糖 (回)
③ 低血糖症状による生活制限がある
④ 低血糖症状から解放されたい
⑤ 血糖が不安定である
⑥ 血糖測定は定期的に行っている
⑦ 血糖値が際立つ。夜間覚醒できない

3. 現在の治療について
① 現在の治療に満足している
② インスリン療法から解放されたい
③ インスリン療法は苦痛である
④ インスリン療法に変わる治療法を探している
⑤ インスリン療法から解放できると思う

4. 移植医療について
① 移植医療に興味がある
② 移植医療を受けたいと思う
③ 移植医療への期待は高い
④ 移植医療は効果があると思う
⑤ 移植医療は効果があると思う
⑥ 移植費用が負担である
⑦ 移植に使う合併症が心配だと思う

※ 1型糖尿病に効果があるのなら、ブタの細胞を
使用した製剤でも採用したいと思う

5. 免疫抑制剤について
① 免疫抑制剤を知っている
② 免疫抑制剤の副作用を知っていると思う
③ 免疫抑制剤は副作用が多いと知っている
④ 免疫抑制剤の副作用は生活に支障があると思う
⑤ 免疫抑制剤に伴う副作用が心配だと思う
⑥ 免疫抑制剤にかかる費用が払っていると思う
⑦ 免疫抑制剤の維持費が心配だと思う

6. ストレスについて
① 1型糖尿病であるというストレスがある
② 1型糖尿病であることが他人に話せる
③ 1型糖尿病にまつわる苦労を周りの人が
理解してくれればと思う
④ 1型糖尿病という名前が嫌いとと思う
⑤ 2型糖尿病と間違われ不快な思いをしたことがある
⑥ ストレス自身が自分でできていないと思う
⑦ 1型糖尿病のため、やりたいことを諦めたことがある
⑧ ストレスのため心療内科の通院が必要だと思う
⑨ 自分が家族の負担になっていると思う
⑩ 自分自身のこと、自分で考え決定することが多い

7. サポートについて
① 家族は良き理解者である
② 医師は良き理解者である
③ 看護士は良き理解者である
④ 保険や制度について知っている
⑤ 生活について

8. 生活について
① 1型糖尿病によって生活に支障がある
② 1型糖尿病が仕事・学校などへの影響が
あっていると考える
③ 現在、自由に暮らして外出できる

*この際、ご急病、ご急用、ご都合等がございましたら、ご用印でお返しくはなりません。郵送にてお返しく願います。調査のルールや調査意図を詳しくお読みいただき、ご自身の意思で参加してください。1型糖尿病に関するお返しの世界が広い事をお知らせいたします。

ご協力ありがとうございます。

表2) アンケート参加者の基本属性

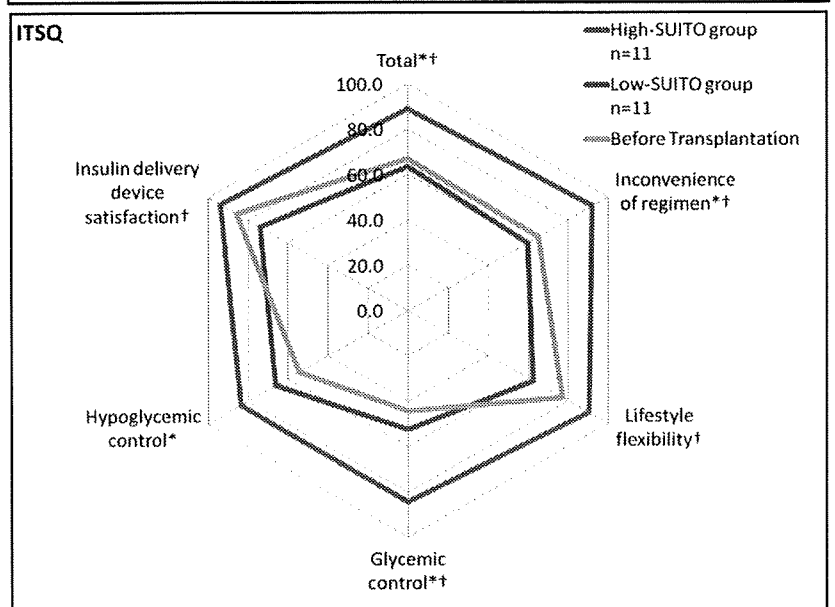
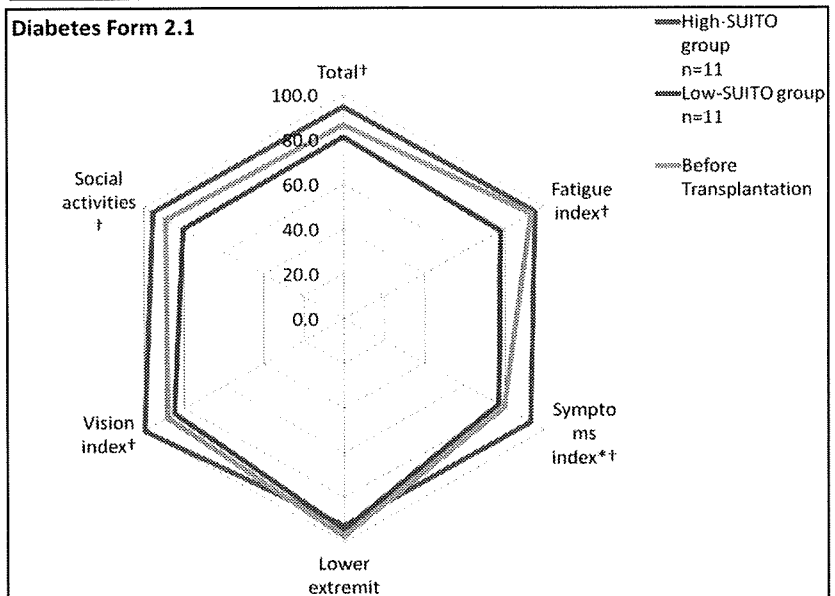
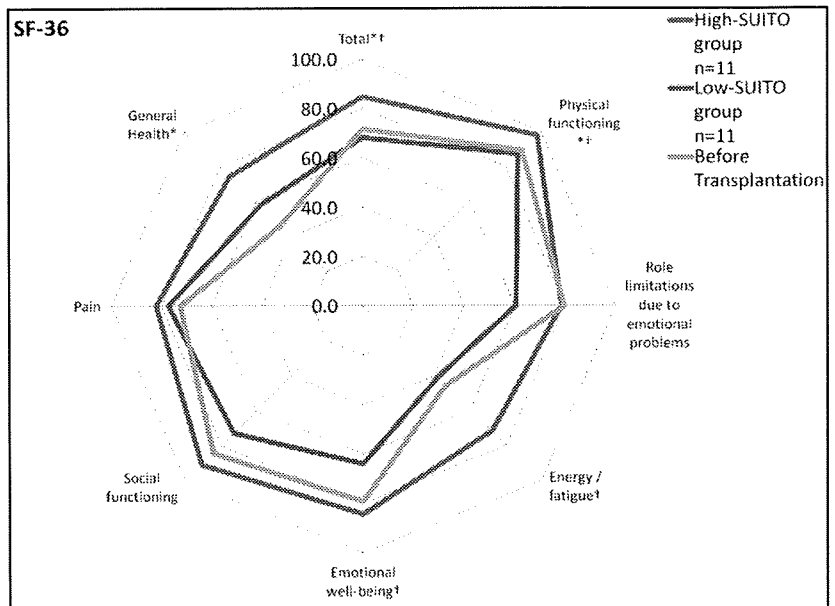
		n	(%)
性別	男性	35	(33.3)
	女性	70	(66.7)
年齢 (歳)	0-19	26	(24.8)
	20-39	40	(38.1)
	40-59	30	(28.6)
	≥60	5	(4.8)
回答方法	自筆	67	(63.8)
	代筆	38	(36.2)
発症年齢 (歳)	≤19	57	(54.3)
	≥20	41	(39.0)
罹病期間 (年)	<10	58	(55.2)
	≥10	44	(41.9)

表 3) アンケートのフリー記載

	フリー記載内容	件数	合計
移植情報不足	移植を受けられる人がどのように決まていくのか知りたい	1	7
	移植情報提供が不足している	4	
	1型の妊娠出産についての情報提供が少ない	1	
	最初の情報と現在の情報の変化が得にくい	1	
移植費用について	移植に対する費用が明確にされていない	1	7
	移植後の経済的負担について示されていない	1	
	移植費用が高い	1	
	経済的負担が大きい	1	
	移植費用の軽減をはかってほしい	2	
	免疫抑制剤の費用が知りたい	1	
移植への希望	免疫抑制剤を一生内服する点を変えてほしい	1	4
	移植を受けるときに移植医を指名したい	1	
	発症5年というルールを変えてほしい	1	
	枯渇の条件を変えてほしい	1	
移植に対する研究への期待	インスリン療法から離脱できる移植を研究してほしい	2	10
	免疫抑制剤の内服をしない移植にしてほしい	2	
	移植だけでなく人工的なものでもいいので効果のある治療を期待	1	
	安全・確実な移植医療を早期に確立してほしい	2	
	自分の細胞からインスリン分泌をする細胞を作ってほしい	1	
	インスリン注射も免疫抑制剤のない移植にしてほしい	1	
	誰でも受けられる移植を考えてほしい	1	

[図7] 米国ペイラー大学病院における膵島生着数(SUITO INDEXで評価)別の膵島移植前後の移植患者のQOL変化

膵島移植後にSUITO INDEX が10以上に到達した患者においてQOLの改善が有意に見られた。(瀧田ら:アメリカ移植学会2009年発表)



*P<0.05 compared between before transplantation group and high-SUITO group. †P<0.05 compared between low-SUITO

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙 4

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
斎藤拓朗 後藤満一	膵島移植	伊藤壽記 寺岡 慧	膵臓移植：糖尿病根治を目指して	Springer	東京	2009	411-422
斎藤拓朗 後藤満一	膵島移植	高橋公太	腎移植のすべて	メジカルビュー	東京	2009	494-498
剣持 敬	膵・膵島移植	池田宇一, 大越教夫, 横田千津子	病気と薬パーフェクトBOOK2009	南山堂	東京	2009	pp1543-1545
剣持 敬	V.移植療法の新しい展開 ①膵臓移植の現況と展望	岡 芳知	糖尿病カレントライブラリー「糖尿病治療の新しい展開」	文光堂	東京	2009	pp74-80
剣持 敬	腎移植と膵移植 2. ABO血液型不適合膵臓移植	高橋公太	腎移植のすべて	メディカルビュー社	東京	2009	pp490-493
剣持 敬, 西郷健一, 丸山通広, 他	ABO血液型不適合ドナーからの生体膵・腎同時移植の成績	高橋公太・田中紘一	BO血液型不適合移植の新戦略2009	日本医学館	東京	2009	pp55-62
剣持 敬	移植(肝臓・膵臓)	浅野武秀	消化器外科イラストLIBRARY 改訂第2版	メディカルビュー社	東京	2010	pp177-189

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
斎藤拓朗 <u>後藤満一</u>	わが国における臓器移植の現況と将来展望—脳死移植実施10周年を記念して—膵島移植の成績	移植	44	S129-S131	2009
Kenmochi T , Asano T, Maruyama M, Saigo K, Akutsu N, Iwashita C, Ohtsuki K, Ito T.	Clinical Islet Transplantation in Japan.	J Hepatobiliary Pancreat Surg.	16	124-130	2009

Kenmochi T , Asano T, Maruyama M, Saigo K, Akutsu N, Iwashita C, Ohtsuki K, Ito T, Suzuki A, Miyazaki M	Living Donor Pancreas Transplantation in Japan.	J Hepatobiliary Pancreat Surg.	17	101-107	2010
Sato E, Yano I, Shimomura M, Masuda S, Katsura T, Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y , Uemoto S, Inui K.	Larger dosage required for everolimus than sirolimus to maintain same blood concentration in two pancreatic islet transplant patients with tacrolimus.	<i>Drug Metab. Pharmacokin.</i>	24	175-179	2009
Noguchi H, Ueda M, Hayashi S, Kobayashi N, Okitsu T, Iwanaga Y , Nagata H, Liu X, Kamiya H, Levy MF, Matsumoto S.	Comparison of trypsin inhibitors in preservation solution for islet isolation.	<i>Cell Transplant.</i>	18	541-547	2009
佐々真理子, 岩永康裕 , 山田祐一郎	膵島移植と再生医療	日本内科学会雑誌	98	817-823	2009
Goto M, Abe H, Ito Sasaki T, Goto M, Inagaki A, Ogawa N, Fujimori K, Kurokawa Y, Matsue T, Satomi S	A novel predictive method for assessing the quality of isolated pancreatic islets using a scanning electrochemical microscopy	Transplantation Proc.	41(1)	311-313	2009
Saito Y, Goto M, Maya K, Ogawa N, Fujimori K, Kurokawa Y, Satomi S	The influence of brain death on tissue factor expression in the pancreatic tissues and isolated islets in rats	Transplantation Proc.	41(1)	307-311	2009
Takahashi H, Goto M, Ogawa N, Saito Y, Fujimori K, Kurokawa Y, Doi H, Satomi S	Superiority of fresh islets compared with cultured islets	Transplantation Proc.	41(1)	350-351	2009
T Nitta, T Itoh, N Matsuoka, T Mera, D Kojima, M Nakano, Y Yamashita, Y Yasunami .	Prevention of early loss of transplanted islets in the liver of mice by adenosine.	Transplantation	88(1)	49-56	2009

Nobuhide Matsuoka, Takeshi Itoh, Hiroshi Watarai, Etsuko Sekine-Kondo, Naoki Nagata, Kohji Okamoto, Toshiyuki Mera, Hiroshi Yamamoto, Shingo Yamada, Ikuro Maruyama, Masaru Taniguchi, and <u>Yohichi Yasunami</u> .	High-mobility group box 1 is involved in the initial events of early loss of transplanted islets.	JCI	120(3)	735-743	2010
Tanemura M, Saga A, Kawamoto K, Machida T, Deguchi T, Nishida T, Sawaya Y, Doki Y, Mori M, <u>Ito T.</u>	Adenovirus-mediated gene expression of human c-FLIP protects pig islets against human CD8+ CTL-mediated cytotoxicity.	Transplantation Proceedings.	41 (1)	319-322	2009
Tanemura M, Saga A, Kawamoto K, Machida T, Deguchi T, Nishida T, Sawaya Y, Doki Y, Mori M, <u>Ito T.</u>	Rapamycin induces autophagy in islets : Relevance for islets transplantation.	Transplantation Proceedings.	41 (1)	334-338	2009
Tanemura M, Saga A, Kawamoto K, Machida T, Deguchi T, Nishida T, Sawaya Y, Doki Y, Mori M, <u>Ito T.</u>	Intra- and extracellular remodeling effectively prevent human CD8+ CTL-mediated xenocytotoxicity by coexpression of membrane-bound human FasL and pig c-FLIPL in pig endothelial cells.	Transplantation Proceedings	41 (1)	391-394	2009
松本 慎一 <u>畑中 暢代</u>	糖尿病に対する膵島移植によるベータ細胞補充療法	クリニカルエンジニアリング	20	34-40	2009
Matsumoto S Noguchi H <u>Hatanaka N</u> et al.	Estimation of Donor Usability for Islet Transplantation in the United States with the Kyoto Islet Isolation Method.	Cell Transplantation	18	549-556	2009

Matsumoto S Noguchi N <u>Hatanaka N</u> et al.	SUITO index for evaluation of efficacy of single donor islet transplantation.	Cell Transplantation	18	557-562	2009
--	---	----------------------	----	---------	------

IV. 研究成果の刊行物・別冊