

膵臓移植

糖尿病根治を目指して

出月康夫・野澤眞澄 [監修]

伊藤壽記・寺岡 慧 [編]

28章 膵島移植

1 はじめに

膵島移植は、糖尿病専門医の指導によっても血糖コントロールが不良な症例で、生活の質の低下のみならず重症低血糖発作あるいはケトアシドーシスなどをきたす1型糖尿病あるいは難治性糖尿病に対して行われている。このような糖尿病に対する移植医療としては、現在、膵臓移植と膵島移植が行われている。膵島移植は膵臓を構成する細胞のなかから膵島のみを取り出して移植する治療法で、経皮経肝的に門脈を穿刺してカテーテルを留置し局所麻酔下に移植するため、膵臓移植に比し低侵襲の治療法である。

2 膵島移植の歴史(図 28.1)と世界の現況

Banting により 1922 年にインスリンが発見される以前、Best と Collip らはすでに膵臓の抽出物に糖尿病を解決し得る因子が含まれていることを認識していた。Williams らは、1894 年にヒツジの膵臓の一部を糖尿病ケトアシドーシスに罹患した 15 歳の少年の皮下に移植したが、この異種グラフトは直ちに拒絶されてしまった^[1]。1921 年のインスリン発見以降は、インスリンによる治療努力が続けられていたが、1966 年には最初の膵臓移植が行われ、1965 年には Moskalewski らにより膵島分離が行われた。その後、膵島分離にコラゲナーゼ消化が用いられるようになり^[2]、1972 年に Lacy らはラット膵島移植モデルで膵島を腹腔内あるいは筋肉内に移植することにより血糖を制御し得ることを示し

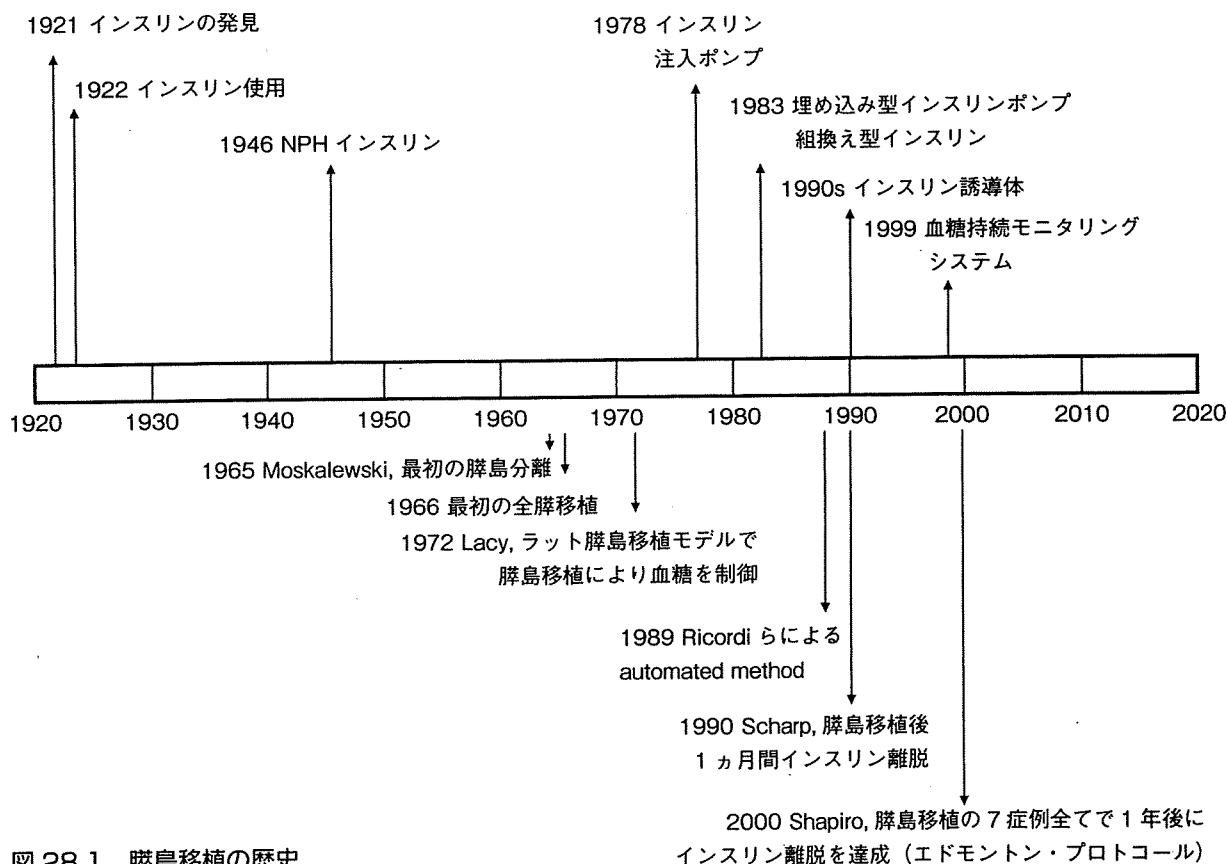


図 28.1 膵島移植の歴史.

た^[3]。この報告以後、1型糖尿病の制御を目指した数々の実験的検討がなされ、1990年にScharpらは1型糖尿病症例に対する膵島移植後1ヵ月間のインスリン離脱例を報告した^[4]。しかし、1990年以降の10年間に移植された267例の報告では移植1年後のインスリン離脱率は8.2%であった^[5]。

2000年にShapiroらは、膵島移植を行った7症例全てにおいて1年後にインスリン離脱が達成されたと報告した^[6]。従来の成績を大きく上回るこの膵島移植のプログラムはいわゆるエドモントン・プロトコールと呼ばれ、①対象を腎症発症前の1型糖尿病に限定し、無自覚低血糖(hypoglycemia unawareness)が頻発あるいは血糖が非常に不安定な症例を対象とし、②免疫抑制剤としてステロイドを使用せず、抗IL-2受容体(CD25)モノクローナル抗体であるダクリズマブを用いた導入療法とし、維持療法としてシロリムス(SRL)とカルシニューリン阻害剤であるタクロリムス(TRL)を低用量で使用、③膵島はウシ血清などの異種蛋白を含まないヒトのアルブミンを用いて処理し、④レシピエントの体重当たり10,000 IEs(islet equivalents)/kg以上の膵島を移植するため、1症例当たり2回から3回の移植を行う、などの特徴を有していた^[6]。その後の多施設共同研究でもエドモントン・プロトコールの移植早期におけるインスリン離脱率の再現性は確認されている^[7,8]。

これらのプロトコールにおける膵島分離ではRicordiらが開発した消化チャンパーと回路を組み合わせてコラゲナーゼ液を灌流するautomated method^[9]が使用されている(図28.2)。この方法ではコラゲナーゼと膵臓をガラスあるいはステンレス製ボールの入ったステンレス製のチャンパーに500 μmのメッシュスクリーンをつけ、緩やかな振動を加えつつ消化し、経時的に回路内のサンプリングを行いながら、適切な時期に消化を停止する^[10]。今日ではRicordi変法は大動物とヒトにおける膵島分離法として全世界で用いられている^[10]。

分離された膵島は、経門脈的に肝臓内へ移植される。肝以外にはレシピエントの脾臓内への移植も行われたが、これは脾梗塞、脾破裂あるいは胃穿孔などの合併症をきたした^[11]。門脈内へ膵島移植を行う利点として、肝はインスリンが機能する主たる場所であること、生理的にもインスリンは直接門脈内へ分泌されていること、などがあげられる。注入時には門脈血栓形成を予防するために膵島浮遊液120 ml当たりヘパリン500 Uを併用し、さらに門脈圧をモニターし、圧の上昇を認めた場合は膵島の輸注を中止する^[12,13]。移植時の合併症としては、出血、門脈血栓、胆汁瘻、気分不快、肝酵素の一過性上昇、動静脈瘻などが報告されている。超音波ガイド下門脈穿刺では穿刺路にコイルとgelform、あるいはmicrofibrillary collagenなどを留置あるいは注入

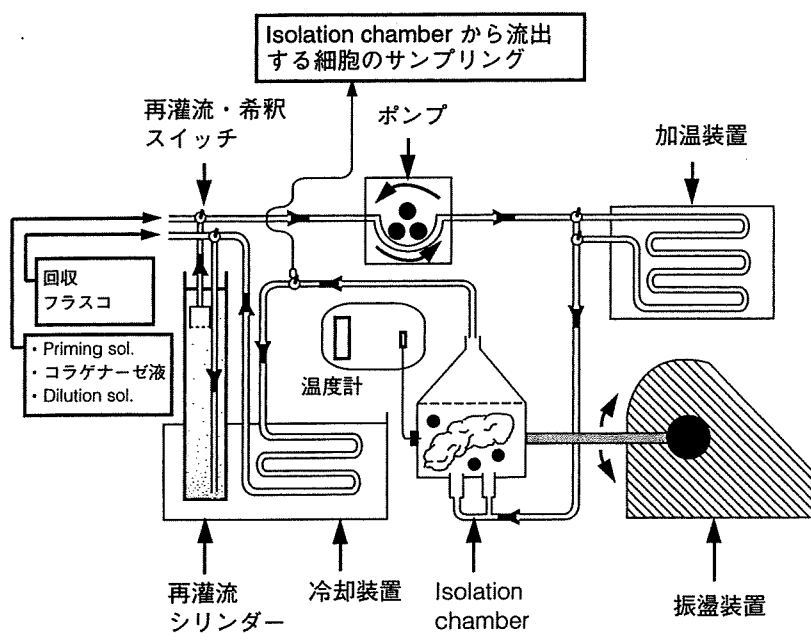


図 28.2 automated islet isolation. 文献 [9] より改変。

することにより出血を予防している。

移植後は移植膵島の負荷軽減のためにインスリンが補充投与される^[14]。膵島移植後は、インスリン補充量を徐々に減少させるが、移植直後には移植膵島の破壊によりインスリンが放出され低血糖となる場合もあるため、膵島の生着により血糖値が安定するまでは注意深い血糖管理が必要となる。

エドモントン・プロトコールでは先にも述べたが、ステロイドを使用せず、ダクリズマブとSRLおよびTRLを使用する^[6, 8]。抗CD25抗体であるダクリズマブは移植前後にそれぞれ1回ずつ投与し、SRLは0.2 mg/kgで開始し、0.1 mg/kgで維持する。TRLは1~2 mgを1日2回で開始する。TRLのトラフレベルは3~6 ng/ml、SRLのトラフレベルは12~15 ng/mlである。SRLとTRLの副作用としては、吐き気、口腔内潰瘍、下痢、便秘、倦怠感、貧血、白血球減少、浮腫、振戦、アクネ、高血圧、高脂血症などがある。タクロリムスの血中濃度が上昇すると、腎機能障害や振戦などの毒性を示す。長期的な免疫抑制剤投与により、感染症や癌の発生などの危険性もある。臓器移植や骨髄移植後ではPTLD (post transplantation lymphoproliferative disease) も報告されているが、いまのところ膵島移植後における本疾患の報告はない^[15]。

膵島移植は近年、急速な進歩を示しているが、移植後数年を経ると多くの症例で移植膵島機能が低下し、インスリン治療の代替手段には至っていない

(図28.3)^[16]。しかし、重症低血糖発作からの回避はCペプチド陽性症例では長期間認められており、カナダではすでに保険医療として認められ、米国でもNIHが1型糖尿病患者の治療に用いられるヒト膵島を生物医薬品として承認すべく、Clinical Islet Transplant Consortiumによる検証が計画されている^[17, 18]。移植膵島機能の低下の原因は十分に明らかにされていないが、急性・慢性拒絶反応のみならず自己免疫疾患の再発、薬剤などによる移植膵島の機能不全、移植膵島の疲弊などによる複合的な原因が考えられる。これらに対する今後の展開は後にまとめて述べる。

3 我が国における膵島移植

膵・膵島移植研究会は日本移植学会のもとで臨床膵島移植の準備を進めていたが、エドモントン・プロトコールの成績をふまえ、膵島分離直後に移植を施行する新鮮膵島移植を行うこととし、2004年から臨床膵島移植を開始した。我が国の膵島移植は主として心停止ドナーを対象とするという特徴がある。

我が国における膵島移植は組織移植に分類され、日本組織移植学会の定めるガイドライン^[19]を遵守し、さらに膵・膵島移植研究会膵島移植班が定めた膵島移植実施マニュアル^[20]に従って行われている。

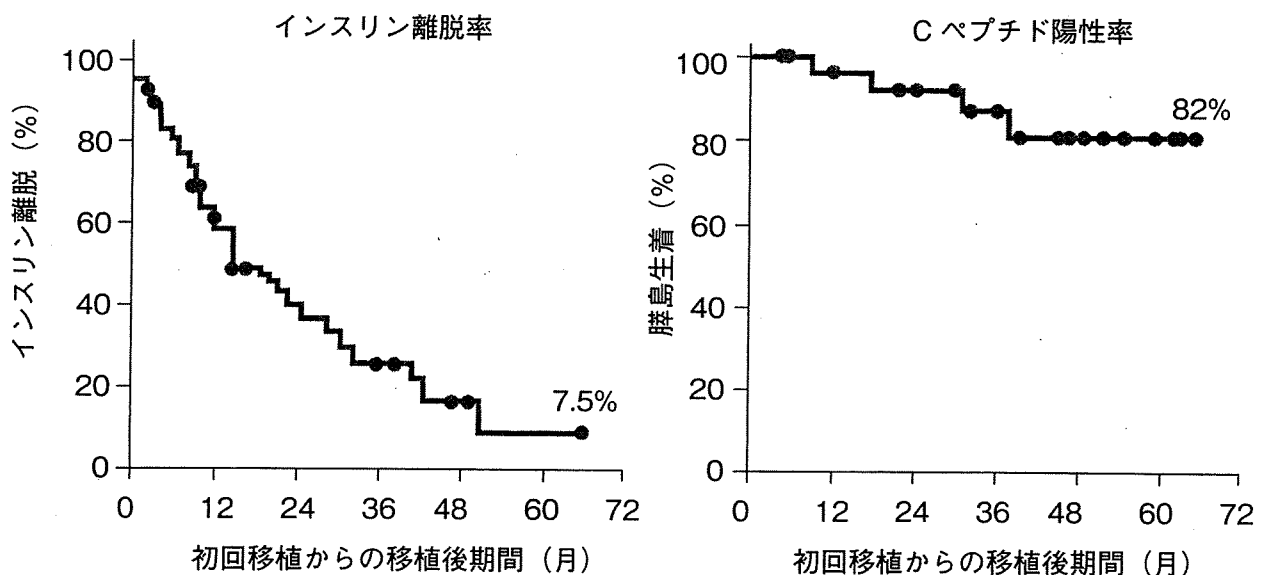


図28.3 エドモントン・プロトコールによるインスリン離脱率とCペプチド陽性率。文献[16]より改変。

本マニュアルは臨床実施上の問題点を解決しつつ改訂作業が進められ、2006年9月には第3版が編集された^[20]。

3.1 膵島移植施設認定

膵・膵島移植研究会では、実際に膵島の分離、凍結、移植が可能であることを確認するために倫理委員会の承認、GMP基準に準拠した施設であることなどの施設基準を設けている^[20]。これらの要件を満たしていることについて膵・膵島移植研究会内の施設認定委員会で検討し、施設認定を行っている。これまでに新鮮膵島分離・凍結・移植施設として、北から東北大学、福島県立医科大学、国立千葉東病院、京都大学、神戸大学、福岡大学の6施設が認定され、2007年4月からはさらに大阪大学が加わった。

3.2 膵島移植実施体制

現在、我が国で行われている膵島移植では、分離直後に膵島移植を施行する新鮮膵島移植が優先されている。このため、膵臓摘出から移植までの時間を短縮することを目的として全国を分離・凍結施設を中心とするブロック単位に分け、各ブロックで膵臓摘出、分離（凍結）、移植を行うこととしている。施設認定を受けた各施設は膵・膵島移植研究会内のシェアリング委員会における協議決定に従い、その

施設が存在する地域（県）および隣接する地域を担当する形で地域を分担しブロック体制を形成している。レシピエント候補者はこれらの施設のなかから複数の施設にレシピエントとして登録することが可能であるが、2006年9月以降は移植後に十分なフォローアップ体制をとるために、初回移植後の2回目および3回目の移植は初回移植を実施された施設で受けることとなった。膵島移植のレシピエント登録の基準を表28.1に示す。

3.3 ドナーおよびレシピエント適応基準

ドナーの適応としては、感染症などを除外し^[20]、さらに年齢75歳以下、温阻血時間30分以内などの制限を加えている^[20]。海外では膵島移植に用いられる膵臓も脳死ドナーから摘出されているが、我が国では膵島移植は組織移植として位置づけられ、心停止後の提供が可能であることから、脳死ドナーから提供された膵臓は膵臓移植に供され、膵島移植を目的とした膵提供は主として心停止ドナーから行われている。ドナー発生時には、エドモントン・プロトコルに準じたレシピエント選択基準に従い、レシピエントが選択される。糖尿病腎症に関して当初は、免疫抑制剤の副作用による腎機能の悪化を考慮してIIIA期までを適応としていたが、2006年9月から腎移植後膵島移植（islet after kidney transplantation, IAK）を認めることになり、腎移

表 28.1 膵島移植レシピエント適応基準^[19]

1. 適応

- (1) 内因性インスリンが著しく低下し、インスリン治療を必要とする
- (2) 糖尿病専門医の治療努力によっても、血糖コントロールが困難
- (3) 原則として75歳以下
- (4) 膵臓移植、膵島移植について説明し、膵島移植に関して、本人、家族、主治医の同意が得られている
- (5) 発症5年以上経過していること

2. 禁忌

1. 重度の心疾患、肝疾患(心移植または肝移植と同時に行う場合には考慮する)
2. アルコール中毒
3. 感染症
4. 悪性腫瘍(5年以内に既往がないこと)
5. 重症肥満(BMI 25以上)
6. 未処置の網膜症(ただし失明例は除く)
7. その他移植に適さないもの

植後6ヵ月以上経過しクレアチニン1.8 mg/dl以下で直近6ヵ月の血清クレアチニンの上昇が0.2以下、ステロイド内服量10 mg/dl以下、などの基準を満たす症例を対象し、免疫抑制剤は原則として腎移植後に使用している薬剤を用いることとした^[20]。

3.4 膵島分離・移植と免疫抑制法

膵島分離法の詳細については各実施施設がそれぞれ独自の工夫を行っている。膵島移植の基準としては①膵島量 ≥ 5000 IEs/kg (レシピエント体重)、②純度 $\geq 30\%$ 、③組織量 < 10 ml、④viability $\geq 70\%$ 、⑤エンドトキシン ≤ 5 EU/kg (レシピエント体重)などを設けており、この基準を満たさない場合は、原則として凍結保存としている。膵島移植は局所麻酔下に超音波ガイド下門脈穿刺を行い、門脈内へカテーテルを挿入し、膵島を門脈内へ注入することにより行われる。術後免疫抑制は、抗IL-2受容体抗体であるバシリキシマブ、mTOR阻害剤であるSRLおよび低用量のTRLを組み合わせた方法が採用されている。

4 成績

2007年3月までに64回の膵島分離が行われ、1例の脳死ドナーを除く63回は心停止ドナーからの提供であった。このうち33回で移植の条件を満たしていたため17症例(男性5例、女性12例)に対して膵島移植が行われた(移植率:移植回数/分離

回数 $\times 100 = 52\%$)。移植例と非移植例ではドナーの年齢、温阻血時間には有意差を認めなかったが、冷阻血時間は移植例で有意に短かった(表28.2)^[21]。膵島移植手技に伴う合併症は腹腔内出血1例(0.03%)のみで、比較的安全に施行されている。

膵島移植は3回までとしており、これらの17例に対する移植回数は1回7名、2回4名、3回6名であった。それぞれの移植後1ヵ月における、インスリン必要量とHbA_{1c}値は術前に比して減少し、術前陰性であったCペプチドは移植後に陽性となった(表28.3)^[21]。これらの症例のうち、2回移植の1例と3回移植の2例の計3症例でインスリン離脱を認めた。総移植膵島量は、インスリン離脱例では非離脱例に比して有意に高値を示した(離脱例:1,350,627 \pm 456,973 IEQ, 非離脱例:709,318 \pm 362,904 IEQ, $p = 0.02$)。

移植症例には腎移植後膵島移植の2症例が含まれ、いずれもインスリン投与量の減量を認め経過良好である。これらの症例では膵島移植当日と術後4日目にバシリキシマブを併用するものの、基本的な免疫抑制法は腎移植に用いられている方法を継続しており、膵島移植に伴う移植腎機能の低下には細心の注意が払われている。

2006年に報告されたエドモントン・プロトコルによる膵島移植の多施設共同研究ではbasal Cペプチドレベルが0.3 ng/ml以上ある場合を膵島生着としている^[6]。同基準を本邦における症例にあてはめると、初回移植後6ヵ月、1年、2年時における累積膵島生着率はそれぞれ86.5%、78.7%、62.9%であった(図28.4)^[21]。

表 28.2 膵島分離・移植にかかわる因子^[20]

	非移植症例(n = 31)	移植症例(n = 33)	
ドナー年齢(歳)	42.5 \pm 17.4	39.1 \pm 16.0	N.S.
温阻血時間(分)	9.0 \pm 9.6	6.0 \pm 0.6	N.S.
冷阻血時間(分)	345 \pm 96	286 \pm 113	$p = 0.03$
分離膵島量(IEQ)	101,534 \pm 74,297	423,707 \pm 157,320	$p = 0.0001$

表 28.3 膵島移植前後のインスリン必要量、Cペプチド、HbA_{1c}の推移^[20]

	術前	1回目後	2回目後	3回目後
インスリン必要量(U/日)	39.7 \pm 18.0	24.2 \pm 10.9	21.4 \pm 11.5	21.0 \pm 7.7
basal Cペプチド(ng/ml)	0	0.54 \pm 0.38	0.43 \pm 0.24	0.75 \pm 0.44
HbA _{1c} (%)	8.8 \pm 1.8	7.5 \pm 1.4	6.5 \pm 1.4	6.2 \pm 1.2

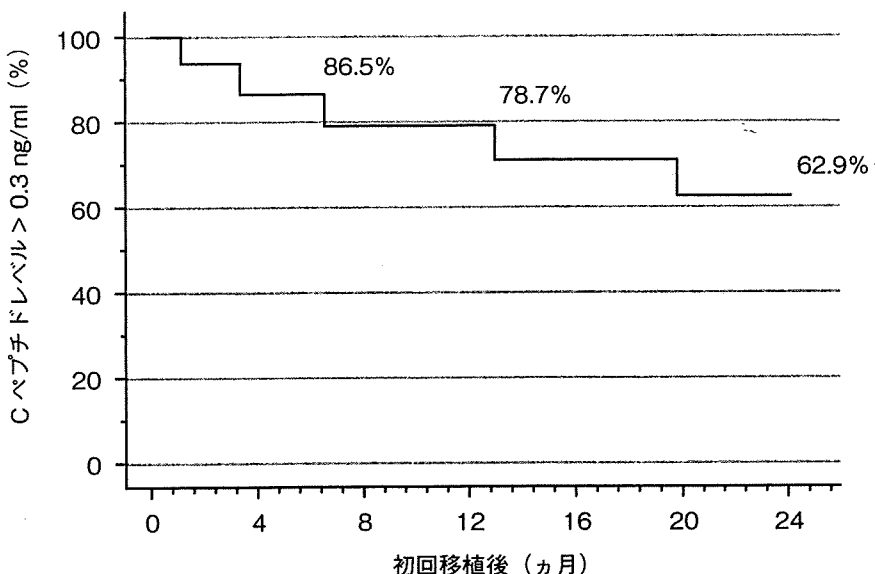


図28.4 膵島生着率. 文献[20]より引用.

5 膵島移植にかかわる問題点と今後の展開

膵島移植では移植膵島の生着までに様々の要因により膵島量が減少する。その要因としては、膵島分離における消化のストレス、移植前の培養、移植直後の急性炎症反応 (IBMIR, 後述)、急性拒絶反応、慢性拒絶反応などが考えられている (図28.5)。また、膵島移植の効果とその成績から、現行では確立された医療と考える膵臓移植の成績も考慮し、その適応の決定には慎重でなければならない。膵島分離から移植、生着の各段階において、これまでの知見と今後の展開について述べる。

5.1 膵島分離法

小動物による膵島分離の検討から、膵消化過程における消化酵素の濃度と消化時間および温度などは膵島収量に影響を与え、未消化から至適な時期を経て過消化状態に至ることが明らかにされている (図28.6) [22]。ヒト膵島分離ではさらに保存状態も異なり、また個体差もあるため至適消化時期の判定が難しいことから、消化回路中の消化組織を検鏡し、消化の終了点を決定する方法がとられている [9]。

ヒト膵島分離における問題点の1つは消化酵素の活性が低いことであったが、Roche社により開発されたLiberase HIの導入により従来の酵素に比してロット間の活性の格差は小さくなり、膵島収量

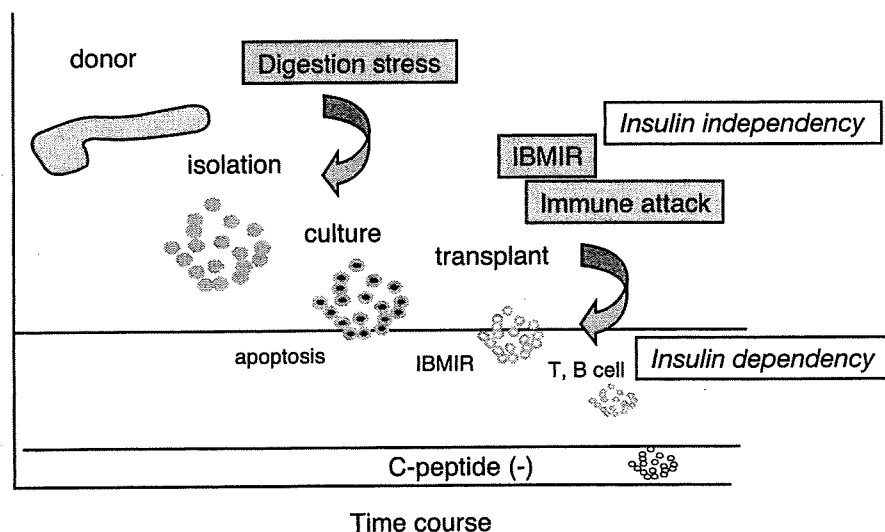


図28.5 膵島量減少の要因.

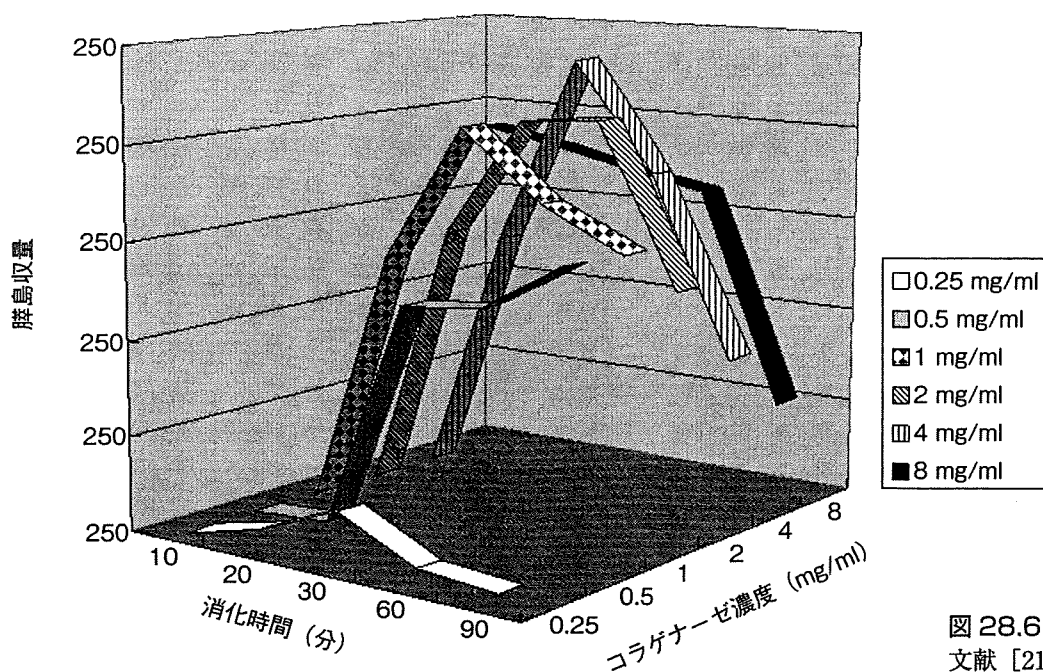


図 28.6 膵島分離。
文献 [21] より改変。

が増加した^[23]。これらの酵素は非常に純度が高く、エンドトキシン含有量も少ない。成分は、コラゲナーゼ I 型と II 型および thermolysin の混合物である。ヒト膵島分離に用いられる酵素としては、他に SERVA 社の Collagenase NB1 と Neutral Protease がある^[24]。

膵島分離のための膵保存には、これまで UW 液 (University of Wisconsin solution) が用いられてきたが、人工血液として開発された酸素の担体である PFC (perfluorochemical) を UW 液とともに用いる神戸大学の黒田らによって開発され二層法が広く用いられている (11-I-ii 章参照)^[25]。この方法は UW 液と酸素化した PFC の境界部に膵グラフトを保存する方法で、UW 液による単純浸漬保存に比し膵グラフトのエネルギーレベルが維持され、膵島収量を増加させうる^[25]。Matsumoto らは、肺移植における肺グラフトの保存液として開発された ET-Kyoto 液にウリナスタチンを加えた Modified ET-Kyoto solution と二層法を組み合わせた膵保存法により、さらに冷保存傷害を軽減し得ることを報告した^[26]。また、膵島純化の過程では、1991 年に導入された Euro-Collins 液と Ficoll の組み合わせにより、外分泌組織の浮腫が軽減され膵島収量が増加した^[27]。最近では、さらに Kyoto 液-Iodixanol による分離の有用性が報告されている^[26]。

一方、ドナーの状態によっても膵島収量は影響

を受ける。Nano らは膵島の収量、純度、機能などに影響を及ぼす因子を多施設共同研究による膵グラフト 437 例の検討により検討し、ドナーの年齢、BMI、膵重量などが収量と関連し、消化過程ではコラゲナーゼ活性が重要であることを指摘した^[28]。ドナーの年齢と BMI との関連はその他の報告でも指摘されており、ドナーの年齢あるいは BMI が高いほど膵島収量が良好であるとされている^[29]。

分離膵島の viability と機能の評価も重要な問題である。通常、膵島評価法としては純度と数および染色による細胞膜の安定性など評価されており、さらに糖負荷によりインスリン分泌能を評価する static incubation assay がある^[10,30]。SI (stimulation index) は 2.8 mM グルコースを含有する培養液中における膵島のインスリン分泌量を基準とし、20 mM グルコース中におけるインスリン分泌量をその基準量で除した比として表現される。移植膵島の SI は 2~4 程度が標準値とされている^[30]。しかし、移植前膵島の機能評価として標準となる指標はなく、今後の検討を要する。

5.2 膵島の生着と拒絶反応マーカー

膵島移植直後の自然免疫系による膵島の破壊も重要な問題である。移植直後に起こる IBMIR (instant blood-mediated inflammatory response) あるいは

ストレス誘導性のアポトーシスなどにより50～70%の膵島が破壊されると考えられている^[31, 32]。KorsgrenらはIBMIRにより移植膵島から血小板の凝集と活性化を引き起こす多量のTF (tissue factor) が放出されることを見出した^[33-35]。TFはさらに凝固系・補体系カスケードを活性化し、顆粒球と単球の浸潤により膵島を破壊する^[36, 37]。TFとともにこれらの反応を起こす因子としてケモカイン、特にMCP-1 (monocyte chemoattractive protein-1) が報告されている^[38]。

IBMIRを制御し得る薬剤としては、低分子デキストラン硫酸、ニコチンアミド、メラガトラン、リソフィリン (lisofylline) などが注目されている^[34, 39-41]。さらに抗アポトーシスペプチドとしての抗カスパーゼ阻害ペプチドであるIAP (inhibitor of apoptosis protein) ファミリー、あるいはEGF (epidermal growth factor)、ガストリン、GLP-1 (glucagon-like peptide-1)、exendin-4などは移植膵島の生着を促す可能性がある^[42-45]。Yasunamiらは炎症誘発性サイトカインであるIFN γ に対する抗体と抗TNF- α 抗体および抗IL-1 β 抗体を投与することによりマウス同種膵島移植の系で膵島100個の移植により血糖を正常化し、さらにドナーマウス1匹からの膵島移植によりレシピエントマウス2匹の血糖を正常化し得ることを明らかにした^[46]。このように移植膵島の減少を抑制し生着を促進することにより、少数の膵島でインスリン離脱を達成し得る可能性があり、今後の発展が期待される。

拒絶反応のマーカーとして、膵島移植後には血糖値、Cペプチドレベルなどをモニターしているが、これらに変化する時期には拒絶反応は完成しており早期診断には有用ではない。慢性拒絶反応をその初期において診断する方法を確立することは重要である。最近ランタニド、マンガンなどのMRI造影剤、グリブライド誘導体、D・マンノヘプトロースなどの β 細胞特異的な抗体または薬剤を用いたPETなどによる β 細胞の可視化技術が報告されている^[47]。

5.3 免疫抑制と免疫寛容

アレムツズマブ (Campath-1H) は抗CD52抗体でリンパ球数を減少させCD45経路を介してT細胞の活性化を抑制する。ヒト化抗CD3抗体はミネソタ大学のプロトコールで使用され、単一ドナーからの1回の移植によるインスリン離脱を実現し

た^[48]。

副刺激経路としてはCD28とCD40L (CD40 ligand, CD154) などが注目されている。このうち抗CD40L抗体はサルにおいて膵島の生着を延長し、臨床第I相試験が行われたが、予測されなかった重篤な血栓症による死亡例を認めたため、臨床応用はされていない^[49]。一方、CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4) -IgあるいはLEA29Y (ペラタセプト) などの副刺激阻害剤はCD80とCD86に結合してCD28を介する副刺激経路を阻害するが、腎移植ではすでに急性拒絶反応がシクロスポリンと同等に抑制されることが報告されている^[50, 51]。

FTY720はいくつかのケモカイン経路を介して胸腺やリンパ節からのリンパ球遊走を阻害する薬剤で、膵島移植ではサルの同種移植の系でバシリキシマブおよびエベロリムスとの併用により移植した5頭中4頭で6ヵ月以上インスリン離脱を得ており^[52]、ブタからサルの異種移植の系でもバシリキシマブ、抗CD154抗体、エベロリムス、レフルノミドとの併用により100日以上インスリン離脱を示している^[53]。

免疫寛容を実現する方法が確立されれば、生涯にわたる免疫抑制剤内服の必要がなくなり、免疫抑制剤の副作用などから開放される^[54]。したがって、膵島移植のみならず臓器移植にとって重要な課題である。ドナー特異的な免疫寛容の導入に成功すると、単なる生着とは異なり、同一ドナーからの再移植グラフトを拒絶することなく安定した生着を得ることができる^[55]。動物実験ではこのようなドナー特異的な免疫寛容により同一ドナーからのグラフトを受け入れることが示されているが(図28.7)^[56, 57]、臨床例でも同一ドナーから骨髄と腎の提供を受けた腎移植症例で免疫抑制剤が必要なくなった症例が報告されている^[58]。今後、ヒト膵島移植でも免疫寛容誘導の実現が望まれる。

5.4 膵島移植の成績からみた移植の適応

インスリン離脱は1型糖尿病に対する治療としての膵島移植の最終目標であるが、血糖の不安定な1型糖尿病症例ではインスリン離脱は得られなくても、内因性インスリンが分泌されることにより血糖の調節性は著明に改善し低血糖発作からも解放される。エドモントンで膵島移植を受けた47症例で

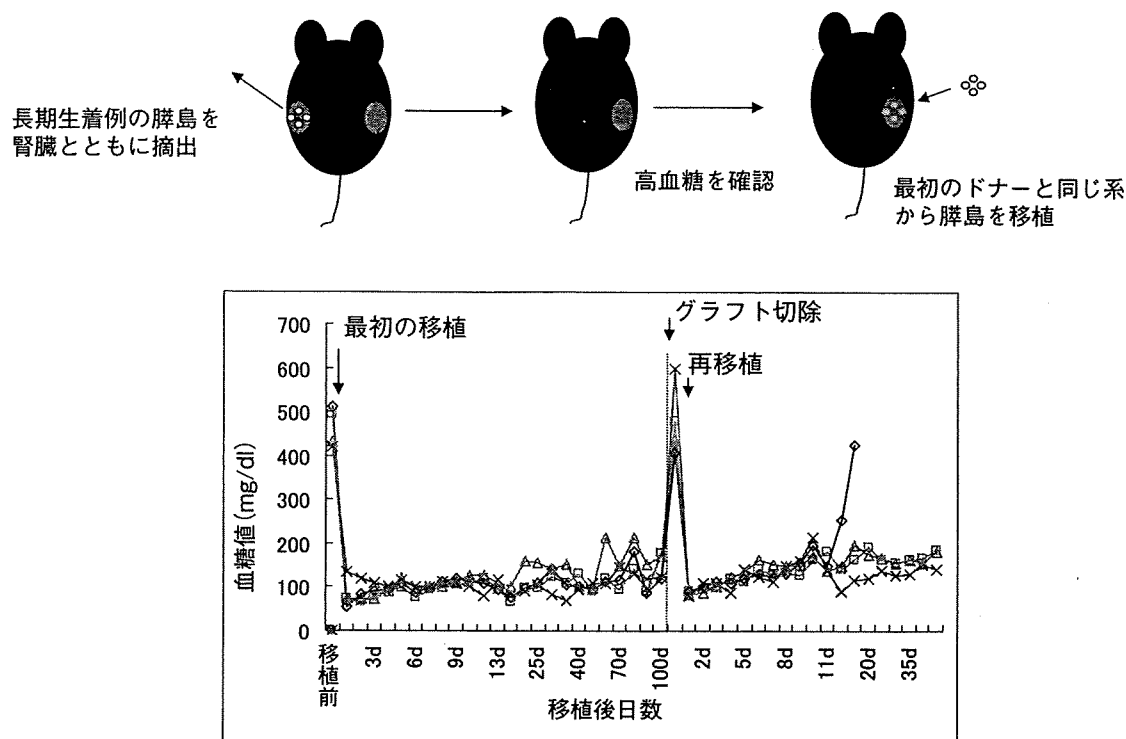


図 28.7 長期生着例に対する膵島の再移植. 文献 [56] より改変. カラー口絵参照.

は移植5年後のインスリン離脱は7.5%であったがCペプチド陽性率は82%であり、移植膵島が機能している症例ではHbA_{1c}値の安定化が得られており^[6, 16]、血糖の不安定性の指標であるHYPOスコアとLI (lability index) は、膵島移植後には有意に低値を示し、 β スコアも改善を示している^[59, 60]。

膵島移植は他の移植医療と同様に免疫抑制剤を使用せざるを得ないため、個々の症例の血糖制御が致死的な状態にあるか否かに基づき、慎重に適応を判断する必要がある。低血糖については第三者の介助を必要とした場合を高度の低血糖とし、神経症状や自律神経症状などの糖尿病合併症の有無が考慮されている。血糖の不安定性はM値、MAGE値、LIなどにより評価されるが、臨床症状を反映させる点においてLIは優れた指標で、膵島移植の効果判定の指標としても有用である^[58, 61-64]。

膵島移植は、糖尿病腎症のためすでに腎移植を受けた症例に対しても行われている^[65]。このような腎移植後膵島移植ではすでに免疫抑制剤を使用しているため、新たに免疫抑制を開始する必要がある膵島単独移植に比して、レシピエントのストレ

スは少ないと考えられ、CITR (Collaborative Islet Transplant Registry) による2007年の報告でも腎移植後膵島移植は膵島単独移植と短期的にはほぼ同等で、長期的にはやや良好な成績を示している^[66]。小児症例に対する移植の適応はいまだ明らかではない。Hathoutらはすでに何らかの免疫抑制を受けているか、あるいは低血糖による生命の危険性がある場合は、膵島移植の適応とすべきであると述べている^[67]。しかし、移植膵島の小児の発達に伴う増殖の有無、思春期における内薬コンプライアンスの予想、など小児特有の問題点に加え、免疫抑制剤による催奇形性の問題も軽視できない^[67]。

また、自家膵島移植は慢性膵炎による膵全摘術あるいは亜全摘術症例を対象とし、切除膵から膵島を分離して移植する方法である^[68, 69]。自家移植の成績は同種移植に比して良好であるが、このような成績の相違の原因としては、自家移植では免疫抑制剤の膵島毒性あるいは自己免疫機序による移植膵島の破壊などを受けないという可能性が考えられている。

5.5 ドナー不足の問題

エドモントン・プロトコルでは、レシピエント1人に対して2～3回の膵島移植を行っていたが、Heringらは抗CD3抗体を併用した免疫抑制により、one donor-one recipientの組み合わせの8例全てで1回の膵島移植によりインスリン離脱を達成し、そのうち5名で1年後もインスリン離脱状態を維持したことを報告した^[47]。また、ドナー不足に対するもう1つの解決手段として考えられている生体膵島移植は、ミネソタ大学のSutherlandにより開始されたが、成績は不良であった。京都大学のグループは2005年に^[70, 71]、ドナーの膵体尾部から408,144 IEsの膵島を分離し、純化せず新鮮な状態で移植した。これによりレシピエントは術後22日でインスリン離脱、37日後の糖負荷試験でも正常型を示し、ドナーの耐糖能も良好であった。レシピエントの基礎疾患は慢性膵炎で、自己免疫機序を背景とする1型糖尿病ではないが、本報告が世界最初の成功例である。ドナー選択を厳格に行う必要があるが、生体膵島移植は死体膵島移植に比してよりHLAの一致した、循環動態の安定したドナーから部分膵を摘出するため多くの膵島を分離し得る可能性があるなどの利点もある。

異種移植では、ブタ膵島移植が最も臨床応用に近い存在である。ブタ膵島には強力な異種抗原である α -galactosyl epitopeが発現していないが、H-D抗原などのN型糖鎖が抗原性を発揮する^[72]。一方、ヒト膵島前駆細胞あるいは膵管上皮からのインスリン分泌細胞の分化誘導^[73]、あるいは不死化肝細胞にPDX-1遺伝子が発現させて血糖に応じたインスリン分泌を可能とし、マウスの糖尿病状態を改善したことなども報告され^[74, 75]、今後の発展が期待される。

6 おわりに

膵島移植は多くの研究を経て徐々にその成績を向上させつつある。我が国でも臨床膵島移植が開始されその効果が確認されつつある。しかし、現在の臨床成績はいまだ多くの改善すべき点があることを示しており、今後、組織・細胞移植としての特徴を生かし、移植膵島に対する修飾あるいは膵島の創出などさらなる発展を期待したい。

最後に、我が国の膵島移植は、膵・膵島移植研究会膵島移植班ワーキンググループ、適応検討委員会の糖尿病専門医の先生方、さらに膵島移植班事務局の先生方をはじめ多くの方々の御協力により臨床実施が可能となったことを明記し、皆様に心より敬意を表します。

(斎藤拓朗, 後藤満一)

参考文献

- Williams, PW (1894) Notes on diabetes treated with extract and by grafts of sheep's pancreas. *Br Med J* 2:1303-1304
- Moskalewski S (1965) Isolation and culture of the islets of Langerhans of the guinea pig. *Gen Comp Endocrinol* 5:342-353
- Bllinger WF, Lacy, PE (1972) Transplantation of intact pancreatic islets in rats. *Surgery* 72:175-186
- Scharp DW, Lacy PE et al. (1990) Insulin independence after islet transplantation into type I diabetic patient. *Diabetes* 39:515-518
- Brendel M, Hering B et al. (1999) International Islet Tranplant Registry report. University of Giessen, Giessen, Germany, pp.1-20
- Shapiro AM, Lakey JR et al. (2000) Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343:230-238
- Ryan EA, Lakey JR et al. (2001) Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes* 50:710-719
- Shapiro AM, Ricordi C et al. (2006) International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 355:1318-1330
- Ricordi C, Lacy PE, Scharp DW (1989) Automated islet isolation from human pancreas. *Diabetes* 38 (Suppl) 1:140-142
- Lakey JRT, Kobayashi N et al. (2004) Current Human Islet Isolation Protocol. Medical Review Co. Ltd, Tokyo, Japan
- White SA, London NJ et al. (2000) The risks of total pancreatectomy and splenic islet autotransplantation. *Cell Transplant* 9:19-24
- Shapiro AM, Lakey JR et al. (1995) Portal vein thrombosis after transplantation of partially purified pancreatic islets in a combined human liver/islet allograft. *Transplantation* 59:1060-1063
- Walsh TJ, Eggleston JC, Cameron JL (1982) Portal hypertension, hepatic infarction, and liver failure complicating pancreatic islet autotransplantation. *Surgery* 91:485-487
- Biarnes M, Montolio M et al. (2002) Cell death and mass in syngeneically transplanted islets exposed to short- and long-term hyperglycemia. *Diabetes* 51:66-72
- Taylor AL, Marcus R, Bradley JA (2005) Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 56:155-167

16. Ryan EA, Paty BW et al. (2005) Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 54:2060-2069
17. Witkowski P, Zakai SB et al. (2006) Pancreatic islet transplantation, what has been achieved since Edmonton-break-through. *Ann Transplant* 11:5-13
18. Witkowski P, Herold KC (2007) Islet transplantation for type 1 diabetes—where should we go? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:2-3
19. ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン (2003) JJSTT 2:41-58
20. 膵島移植班膵島移植実施マニュアル (2006) 膵・膵島移植研究会 (編). 第3版
21. 膵・膵島移植研究会 膵島移植班 (2008) 膵島移植症例登録報告 (2007). 移植 439-447
22. Gotoh M, Maki T et al. (1985) An improved method for isolation of mouse pancreatic islets. *Transplantation* 40:437-438
23. Linetsky E, Bottino R et al. (1997) Improved human islet isolation using a new enzyme blend, Liberase. *Diabetes* 46:1120
24. Bucher P, Mathe Z et al. (2005) Assessment of a novel two-component enzyme preparation for human islet isolation and transplantation. *Transplantation* 79:91-97
25. Tsujimura T, Kuroda Y et al. (2002) Human islet transplantation from pancreases with prolonged cold ischemia using additional preservation by the two-layer (UW solution/perfluorochemical) cold-storage method. *Transplantation* 74:1687-1691
26. Matsumoto S, Okitsu T et al. (2006) Successful islet transplantation from nonheartbeating donor pancreata using modified Ricordi islet isolation method. *Transplantation*. 82:460-465
27. Olack B, Swanson C et al. (1991) Islet purification using Euro-Ficoll gradients. *Transplant. Proc.* 23:774-776
28. Nano R, Clissi B et al. (2005) Islet isolation for allotransplantation: variables associated with successful islet yield and graft function. *Diabetologia* 48:906-912
29. Lakey JR, Warnock GL et al. (1996) Variables in organ donors that affect the recovery of human islets of Langerhans. *Transplantation* 61:1047-1053
30. Street CN, Lakey JR et al. (2004) Islet graft assessment in the Edmonton Protocol: implications for predicting long-term clinical outcome. *Diabetes* 53:3107-3114
31. Davalli AM, Ogawa Y et al. (1995) A selective decrease in the cell mass of human islets transplanted into diabetic nude mice. *Transplantation* 59:817-820
32. Davalli AM, Ogawa Y et al. (1995) Function, mass, and replication of porcine and rat islets transplanted into diabetic nude mice. *Diabetes* 44:104-111
33. Moberg L, Johansson H et al. (2002) Production of tissue factor by pancreatic islet cells as a trigger of detrimental thrombotic reactions in clinical islet transplantation. *Lancet* 360:2039-2045
34. Ozmen L, Ekdahl KN et al. (2002) Inhibition of thrombin abrogates the instant blood-mediated inflammatory reaction triggered by isolated human islets: possible application of the thrombin inhibitor melagatran in clinical islet transplantation. *Diabetes* 51:1779-1784
35. Bennet W, Groth CG et al. (2000) Isolated human islets trigger an instant blood mediated inflammatory reaction: implications for intraportal islet transplantation as a treatment for patients with type 1 diabetes. *Ups J Med Sci* 105:125-133
36. Korsgren O, Nilsson B et al. (2005) Current status of clinical islet transplantation. *Transplantation* 79:1289-1293
37. Moberg L, Korsgren O, Nilsson B (2005) Neutrophilic granulocytes are the predominant cell type infiltrating pancreatic islets in contact with ABO-compatible blood. *Clin Exp Immunol* 142:125-131
38. Johansson H, Lukinius A et al. (2005) Tissue factor produced by the endocrine cells of the islets of Langerhans is associated with a negative outcome of clinical islet transplantation. *Diabetes* 54:1755-1762
39. Goto M, Johansson H et al. (2004) Low molecular weight dextran sulfate prevents the instant blood-mediated inflammatory reaction induced by adult porcine islets. *Transplantation* 77:741-747
40. Moberg L, Olsson A et al. (2003) Nicotinamide inhibits tissue factor expression in isolated human pancreatic islets: implications for clinical islet transplantation. *Transplantation* 76:1285-1288
41. Yang Z, Chen M et al. (2005) Inflammatory blockade improves human pancreatic islet function and viability. *Am J Transplant* 5:475-483
42. Emamaullee JA, Rajotte RV et al. (2005) XIAP overexpression in human islets prevents early posttransplant apoptosis and reduces the islet mass needed to treat diabetes. *Diabetes* 54:2541-2548
43. D'Amico E, Hui H et al. (2005) Pancreatic β -cells expressing GLP-1 are resistant to the toxic effects of immunosuppressive drugs. *J Mol Endocrinol* 34:377-390
44. Urusova IA, Farilla L et al. (2004) GLP-1 inhibition of pancreatic islet cell apoptosis. *Trends Endocrinol Metab* 15:27-33
45. Suarez-Pinzon WL, Lakey JR et al. (2005) Combination therapy with epidermal growth factor and gastrin induces neogenesis of human islet β -cells from pancreatic duct cells and an increase in functional β -cell mass. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3401-3409
46. Satoh M, Yasunami Y et al. (2007) Successful islet transplantation to two recipients from a single donor by targeting proinflammatory cytokines in mice. *Transplantation* 83:1085-1092
47. Paty BW, Bonner-Weir S et al. (2004) Toward development of imaging modalities for islets after transplantation: insights from the National Institutes of Health Workshop on Beta Cell Imaging. *Transplantation* 77:1133-1137
48. Hering BJ, Kandaswamy R et al. (2004) Transplantation of cultured islets from two-layer preserved pancreases in type 1 diabetes with anti-CD3 antibody. *Am J Transplant* 4:390-401
49. Kawai T, Andrews D et al. (2000) Thromboembolic complications after treatment with monoclonal antibody against CD40 ligand. *Nat Med* 6:114
50. Larsen CP, Pearson TC et al. (2005) Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant* 5:443-453
51. Vincenti F, Larsen C et al. (2005) Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 353:770-781

52. Wijkstrom M, Kenyon NS et al. (2004) Islet allograft survival in nonhuman primates immunosuppressed with basiliximab, RAD, and FTY720. *Transplantation* 77:827-835
53. Hering BJ, Wijkstrom M et al. (2006) Prolonged diabetes reversal after intraportal xenotransplantation of wild-type porcine islets in immunosuppressed nonhuman primates. *Nat Med* 12:301-303
54. Akl A, Luo S, Wood KJ (2005) Induction of transplantation tolerance-the potential of regulatory T cells. *Transplant Immunol* 14: 225-230
55. Bowen KM, Prowse SJ, Lafferty KJ (1981) Reversal diabetes by islet transplantation: vulnerability of the established allograft. *Science* 213:1261-1262
56. Matsuyama S, Gunji T et al. (2003) Permanent acceptance of mitomycin C-treated islet allograft. *Transplantation* 76:65-71
57. 後藤満一, 佐藤佳宏 他 (2003) 組織・細胞移植における免疫寛容誘導モデル. *Surgery Frontier* 10:65-71
58. Sayegh MH, Fine NA et al. (1991) Immunologic tolerance to renal allografts after bone marrow transplants from the same donors. *Ann Intern Med* 114:954-955
59. Ryan EA, Shandro T et al. (2004) Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes* 53:955-962
60. Ryan EA, Paty BW et al. (2005) Score: an assessment of β -cell function after islet transplantation. *Diabetes Care* 28:343-347
61. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM (1994) Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 17:697-703
62. Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M (1965) The M-value, an index of blood-sugar control in diabetics. *Acta Med Scand* 177:95-102
63. Service FJ, Molnar GD et al. (1970) Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 19:644-655
64. Ryan EA, Shapiro AJ (2006) A patient with severe, recurrent hypoglycemia and glycemic lability who underwent islet transplantation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2:349-53, quiz 354
65. Vantyghem MC, Pattou F et al. (2004) Eligibility of diabetic patients receiving dialysis for islet after kidney transplantation. *Transplant Proc* 36:1103-1105
66. CITR annual report (https://web.emmes.com/study/isl/reports/081007_CITR4thAnnualReport_Final.pdf)
67. Hathout E, Lakey J, Shapiro J (2003) Islet transplant: an option for childhood diabetes? *Arch Dis Child* 88:591-594
68. Farney AC, Najarian JS et al. (1991) Autotransplantation of dispersed pancreatic islet tissue combined with total or near-total pancreatectomy for treatment of chronic pancreatitis. *Surgery* 110:427-437
69. Cameron JL, Mehigan DG et al. (1981) Distal pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *Ann Surg* 193:312-317
70. Matsumoto S, Okitsu T et al. (2005) Insulin independence after living-donor distal pancreatectomy and islet allotransplantation. *Lancet* 365:1642-1644
71. Matsumoto S, Okitsu T et al. (2004) Follow-up study of the first successful living donor islet transplantation. *Transplantation* 82:1629-1633
72. Komoda H, Miyagawa S et al. (2005) Survival of adult islet grafts from transgenic pigs with N-acetylglucosaminyltransferase-III (GnT-III) in cynomolgus monkeys. *Xenotransplantation* 12:209-216
73. Halban PA (2004) Cellular sources of new pancreatic cells and therapeutic implications for regenerative medicine. *Nat Cell Biol* 6:1021-1025
74. Zalzman M, Anker-Kitai L, Efrat S (2005) Differentiation of human liver-derived, insulin-producing cells toward the β -cell phenotype. *Diabetes* 54:2568-2575
75. Zalzman M, Gupta S et al. (2003) Reversal of hyperglycemia in mice by using human expandable insulin-producing cells differentiated from fetal liver progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:7253-7258



腎移植のすべて

■編集

高橋公太

■編集協力

相川 厚

齋藤和英

杉谷 篤

高原史郎

寺岡 慧

西 慎一

服部元史

星長清隆

吉村了勇

*Renal
Transplantation*

MEDICAL VIEW

膵島移植

膵島移植は、糖尿病専門医の指導によっても血糖コントロールが不良な症例で、QOLの低下のみならず重症低血糖発作、あるいはケトアシドーシスなどを繰り返す1型糖尿病、あるいは膵性糖尿病などのインスリン依存状態糖尿病に対して行われている。このインスリン依存状態糖尿病は、血糖の制御が不良な場合、糖尿病性腎症から腎不全に至るため、臨床膵島移植はその施行時期から腎移植前の膵島単独移植、膵島腎同時移植、腎移植後膵島移植などに分けられる。ここでは世界とわが国の膵島移植を、特に腎移植との関係において概説する。

●膵島移植とは

1921年のインスリン発見以来、現在に至るまで、1型糖尿病に対する治療はインスリン治療が第一選択である。しかし、強化インスリン療法を行っても血糖制御が不良な症例を対象として移植医療が行われてきた。膵移植は術式および免疫抑制法に種々の改良が加えられ、今日ではわが国においても保険医療として確立している。

一方、膵島移植はその低侵襲性からより多くの症例を対象としうる可能性があり、患者からの期待も大きい。治療成績は十分なものではなかった。しかし、2000年にカナダのエドモントンのShapiroらが膵島移植を行った7症例すべてにおいて1年後にインスリン離脱が達成されたことを報告して以来、臨床膵島移植が注目されるようになった¹⁾。この膵島移植のプログラムはエドモントン・プロトコールとよばれ、腎不全発症前の1型糖尿病症例を対象とし、免疫抑制薬としてステロイドを使用せず、抗CD25モノクローナル抗体であるダクリズマブ(Dac)を導入療法とし、維持療法としてシロリムスとカルシニューリン阻害薬(CNI)であるタクロリムス(FK506)を低用量で使用し、レシピエントの体重当たり10,000IEs (islet equivalents)/kg以上の膵島を培養を加えず新鮮な移植するため、1症例あたり2~3回の

移植を行う、などの特徴を有していた^{1,2)}。このエドモントン・プロトコールは、その後の多施設共同研究で移植早期におけるインスリン離脱率の再現性が確認された²⁾。

わが国では、膵・膵島移植研究会が日本移植学会のもとで臨床膵島移植の準備を進め、2004年から臨床膵島移植を開始した。このプログラムでは、免疫抑制薬の導入療法としてDacにかえて同じ抗CD25モノクローナル抗体であるバシリキシマブ(Basi)を使用することとしているが、新鮮膵島移植を行い、維持免疫療法はエドモントン・プロトコールと同様の方法を用いている^{3,4)}。しかし、わが国では脳死ドナーから提供される膵グラフトは膵臓移植レシピエントへの移植を第一選択とするため、膵島移植は主として心停止ドナーから摘出された膵グラフトにより行うという特徴がある。

膵島分離

膵島移植では膵グラフト摘出後に膵島のみを分離する。膵島分離には膵消化と分離の過程がある。膵消化ではRicordiらが開発した消化チャンパーと回路を組み合わせて、閉鎖回路内でコラゲナーゼ液を灌流する方法が使用されている。この方法ではコラゲナーゼを膵管から注入後(図1a)、膵臓を細切しコラゲナーゼとともにガラスあるいはステンレス製ボールの入ったメッシュスクリーン付きのチャンパーに入れ、緩やかな振動を加えつつ消化する(図1b)。経時的に回路内のサンプリングを行い、顕微鏡で消化状態を観察しながら、回路内の内・外分泌細胞が急激に増加してくる時期に、回路内容液の希釈により消化を停止する。このRicordi変法はヒトにおける膵島分離法として全世界で用いられている。膵消化後は、血球分離装置(COBE2991)を用いてFicollあるいはIodixanol(OptiPrep)などの比重液を用い、膵島を外分泌組織から比重遠心法により分離する(図1c)。

膵島分離のための膵保存には、UW液あるいはET-Kyoto液に人工血液として開発された酸素の担体であるPFC(perfluorochemical)を組み合わせた2層法を用いる。この方法は臓器保存液と酸素化したPFCの境界部に膵グラフトを保存する方法で、膵グラフトのエネルギーレベルを維持し、膵島収量を増加させる(図2)。

膵島移植

分離された膵島は、局所麻酔下に経門脈的に肝臓内へ移植される。超音波ガイド下に門脈を穿刺し、Seldinger法により門脈内へカテーテルを挿入し膵島を注入する(図1d)。門脈内へ膵島移植を行う利点として、肝はインスリンが機能する主たる場所であること、生理的にもインスリンは直接門脈内へ分泌されていること、などがあげられる。注入時には門脈

図1 膵島分離

- Ⓐ: 膵管内へコラゲナーゼを注入し、膵を膨化させる。
- Ⓑ: 膵臓を細切しコラゲナーゼとともに閉鎖回路内を灌流させ、ステンレス製のボールの入ったメッシュスクリーン付きのチャンパー内で消化する。
- Ⓒ: 血球分離装置(COBE2991)による比重遠心法による膵島分離。
- Ⓓ: 膵島移植。分離した膵島(写真右上)をバッグ内に浮遊させ、局所麻酔下に経脾経肝的に門脈を穿刺し門脈内へ膵島を移植する。

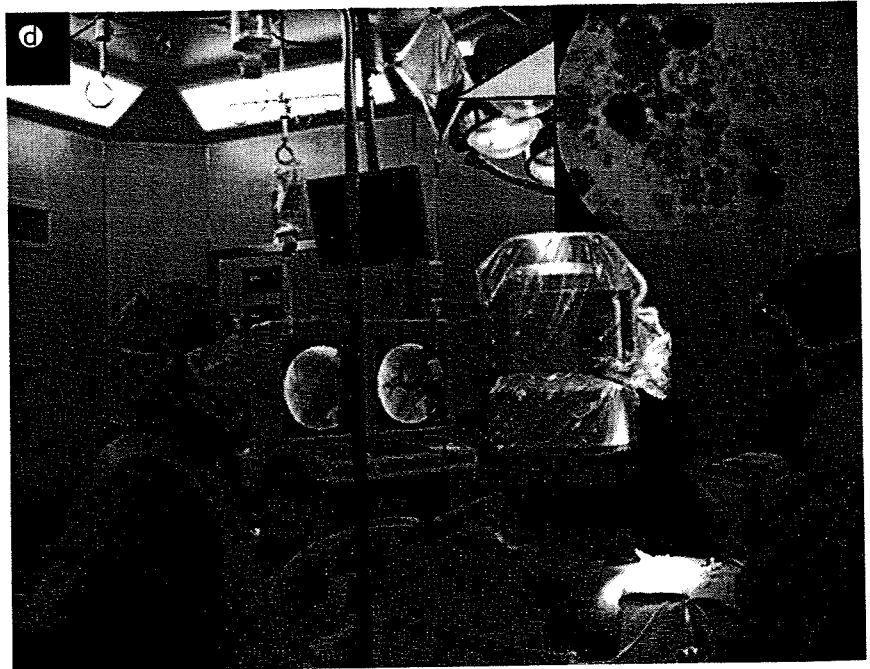
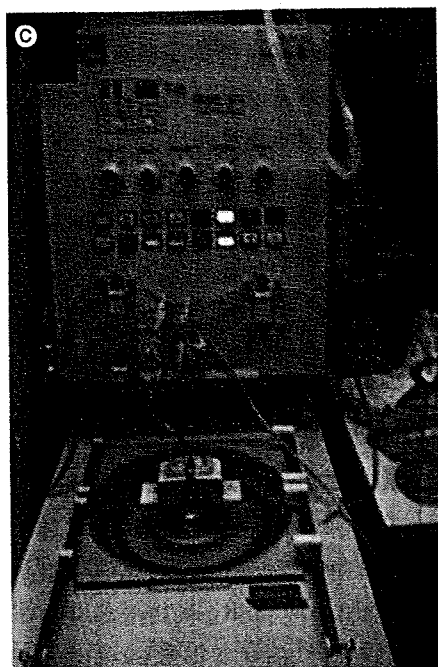


図2 2層法

臓器保存液より比重の重いPFCは下層に、臓器保存液は上層に位置し、膵グラフトは両者の境界に位置する状態で保存されている。



血栓形成を予防するために膵島浮遊液120ml当たりヘパリン500Uを併用し、さらに門脈圧をモニターし上昇を認めた場合は膵島の輸注を中止する^{1,3)}。移植時の合併症としては、出血、門脈血栓、胆汁瘻、気分不快、肝酵素の一過性上昇、動静脈瘻などが報告されている^{1,2)}。超音波ガイド下門脈穿刺では穿刺路にコイルとgelform、あるいはmicrofibrillary collagenなどを留置あるいは注入することにより出血を予防する。

免疫抑制

エドモントン・プロトコールではステロイドを使用せず、抗CD25抗体であるDacとシロリムスおよびFK506を使用する^{1,2)}。わが国では抗CD25抗体としてDacに代えてBasiを使用している。シロリムスは0.2mg/kgで開始し、0.1mg/kgで維持する。FK506は1~2mgを1日/2回で開始する。FK506のトラフレベルは3~6ng/ml、シロリムスのトラフレベルは12~15ng/mlである。シロリムスとFK506の副作用としては、吐き気、口腔内潰瘍、下痢、便秘、倦怠感、貧血、白血球減少、浮腫、振戦、アクネ、高血圧、高脂血症などがある。FK506の血中濃度が上昇すると、腎機能障害や振戦などの毒性を示す。しかし、臓器移植や骨髄移植後では移植後リンパ増殖性障害(PTLD)も報告されているが、今のところ膵島移植後における本疾患の報告はない。

わが国における膵島移植実施体制

わが国における膵島移植は組織移植に分類され、膵島移植実施マニュアル³⁾に従って行われている。膵・膵島移植研究会では、実際に膵島の分離・凍結・移植が可能であることを確認するための施設基準を設けており³⁾、現在、新鮮膵島分離・凍結・移植施設として、北から東北大学、福島県立医科大学、国立千葉東病院、京都大学、大阪大学、福岡大学の6施設が認定されている。

わが国で開始された膵島移植では、分離直後に膵島を移植する新鮮膵島移植が優先されており、膵臓摘出から移植までの時間を短縮するために全国を分離・凍結施設を中心とするブロック単位に分けて膵臓摘出・分離(凍結)・移植を行っている。施設認定を受けた各施設は、その施設が存在する地域(県)および隣接する地域を担当する形で地域を分担しブロック体制を形成している。レシピエント候補者はこれらの施設のなかから複数の施設にレシピエントとして登録することが可能である。

ドナーおよびレシピエント適応基準

ドナーの適応としては、感染症などを除外し、年齢75歳以下、温阻血時間30分以内などの制限を加えている³⁾。ドナー発生時には、レシピエント選択基準(表1)に従い、レシピエントが選択される。糖尿病性腎症に関して当初は、免疫抑制薬の副作用による腎機能の悪化を考慮してⅢA期までを適応としていたが、2006年9月から腎移植後膵島移植を認めることになり、腎移植後6カ月以上経過しクレアチニン(Cr)1.8mg/dl以下で直近6カ月の血清クレアチニン(SCr)の上昇が0.2以下、ステロイド内服量10mg/dl以下、などの基準を満たす症例を対象とし、免疫抑制薬は原則として腎移植後に使用している薬剤を用いることとした³⁾。

膵島分離・移植と免疫抑制法

膵島分離法の概要は前記のとおりであるが、その詳細については実施施設がそれぞれ独自の工夫を行っている。分離した膵島の移植基準としては、①膵島量 $\geq 5,000$ IE/kg(レシピエント体重)、②純度 $\geq 30\%$ 、③組織量 < 10 ml、④viability $\geq 70\%$ 、⑤エンドトキシン ≤ 5 EU/kg(レシピエント体重)などを設け

表1 レシピエント選択基準

1) 地域性
2) ABO血液型
3) すでに膵島移植を受け、膵島移植によりインスリン離脱が期待できる例
4) 待機日数
<ul style="list-style-type: none"> ・レシピエントは各ブロック事務局に登録されたレシピエント候補より2)→4)の順に選択する。 ・血液型一致候補がない場合は血液型適合候補のなかから再度選択順位を決定する。 ・当初数例は再移植、再々移植を優先する。 ・移植時にはリンパ球クロスマッチを施行する。
腎移植後の膵島移植レシピエントは、以下の条件を満たす場合に選択される
1) 腎移植後6カ月以上経過している。
2) SCrが1.8mg/dl以下で、直近6カ月のSCrの上昇が0.2以下で持続的上昇を認めない。
3) ステロイドは減量に努め、内服量10mg/日以下であることが望ましい。
[追加]
<ul style="list-style-type: none"> ・免疫抑制薬は腎移植チームと膵島移植チームが相談して決める。 ・基本的には腎移植の免疫抑制薬を中心とする。導入時にBasi(シムレクト[®])あるいはDac(ゼナバックス[®])を再投与する場合は、アナフィラキシーを起こす可能性があるため、十分なインフォームド・コンセントのうえ、注意して投与する。 ・エドモントン・プロトコールを使用してもよいが、その場合にはCCrが50ml/分以上であることが望ましい。 ・CCrについては、現在の膵島移植班での議論に準拠して、SCr値から体重を考慮して算出する方法がより適当と考えられる。

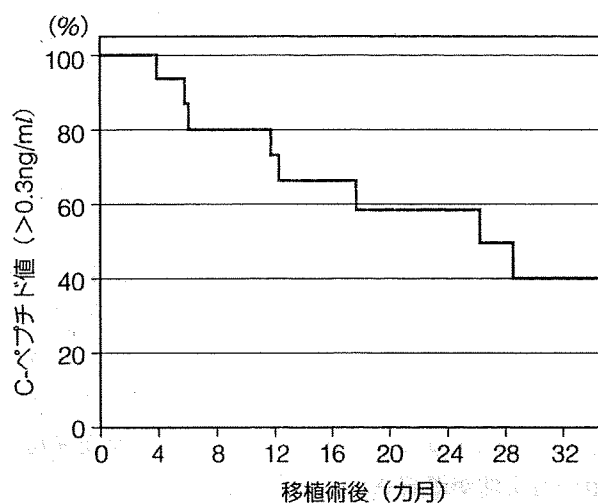
(文献3より引用)

ており、この基準を満たさない場合は、原則として凍結保存とする。膵島移植は局所麻酔下に超音波ガイド下門脈穿刺を行い、門脈内へカテーテルを挿入し、膵島を門脈内へ注入することにより行う。術後免疫抑制は、前述のBasi、シロリムスおよびFK506を組み合わせた方法が採用されている。

成績

2007年3月までに65回の膵島分離が行われ、1例の脳死ドナーを除く64回は心停止ドナーからの提供であった。このうち34回で移植の条件を満たしたため18症例に対して膵島移植が行われた(移植率: 移植回数/分離回数×100=52%)。膵島移植は3回ま

図3 膵島生着率



(文献4より引用)

でとしており、これらの18例に対する移植回数は1回8名、2回4名、3回6名であった。それぞれの移植後1カ月における、インスリン必要量とHbA1c値は術前に比して減少し、術前陰性であった血中C-ペプチド値(sCPR)は移植後に陽性となった⁴⁾。これらの症例のうち、2回移植の1例と3回移植の2例の計3症例で一時的にインスリン離脱を認めた。

移植症例には腎移植後膵島移植の3症例が含まれ、いずれもインスリン投与量の減量を認め経過良好である。これらの症例では膵島移植当日と術後4日目にBasiを併用するものの、基本的な免疫抑制法は腎移植に用いられている方法を継続している。

2006年に報告されたエドモントン・プロトコールによる膵島移植の多施設共同研究で膵島生着の基準としているbasal c-peptide levelが0.3ng/ml以上をあてはめると、わが国における初回移植後6カ月、1年、2年時における累積膵島生着率はそれぞれ80.0%、73.3%、58.7%(図3)である^{2,4)}。

膵島移植と腎移植

腎移植後膵島移植

腎移植後膵島移植症例で、移植膵島生着群と非生着群の腎機能を比較すると、7年間の長期観察で膵島生着群では有意に腎機能が保持されること、および膵島移植症例では心、血管系合併症の発症を抑制するという報告がある^{5,6)}。このように腎移植後膵島移植ではすでに免疫抑制薬を使用しているため、新

たに免疫抑制を開始する必要がある膵島単独移植に比して、レシピエントのストレスは少ないと考えられ、CITR (Collaborative Islet Transplant Registry) による2007年の報告でも腎移植後膵島移植は膵島単独移植と短期的にはほぼ同等で、長期的にはやや良好な成績を示している (<https://web.emmes.com/study/isl/reports/>)。

最近の報告では、エドモントン・プロトコルを腎移植後膵島移植に適用し、移植1年後におけるインスリン離脱率を71%とする報告とともに、腎移植後膵島移植により糖代謝のみならずレシピエントのQOLも向上するとする報告があり、腎移植後膵島移植の有用性が確認されている^{7,8)}。

膵島・腎同時移植

膵島腎同時移植は腎不全例に対して膵島と腎を同時に移植する方法だが、現在、日本では行われていない。海外の報告では、ステロイドを用いず、アレムツズマブによる導入療法にFK506 /シロリムスによる維持免疫抑制を行うことにより1年後に7例中4例でインスリン離脱を達成し、ほかの3例でもイン

スリン使用量を術前の25%まで減少させることができたとする報告や、膵島・腎同時移植に適切なインスリン治療を組み合わせることにより、膵島・腎同時移植に匹敵する血糖制御が可能であるとする報告などがある^{9,10)}。膵島・腎同時移植では、ステロイドやCNIなどの腎移植に有効な薬剤が耐糖能に影響を及ぼし、またラバマイシンなどの膵島移植に有効な薬剤が腎毒性を有するという問題点がある。今後、腎毒性と膵島毒性の両方を解決しうる免疫抑制薬(法)が開発されれば治療手段の1つとなりうる可能性がある。

●おわりに

膵島移植は多くの研究を経て徐々にその成績を向上させつつある。わが国でも臨床膵島移植が開始されその効果が確認されつつある。腎移植との組み合わせでは、特に腎移植後膵島移植で腎保護作用や糖尿病性合併症の軽減のみならず、QOLの向上も報告されており今後の展開が期待される。

(斎藤拓朗, 後藤満一)

●文献

- 1) Shapiro AM, Lakey JR, et al : Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*, 2000 ; 343 : 230-238.
- 2) Shapiro AM, Ricordi C, et al : International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med*, 2006 ; 355 : 1318-1330.
- 3) 膵・膵島移植研究会編：膵島移植実施マニュアル(膵島移植班), 第3版, 膵・膵島移植研究会, 2006.
- 4) 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, 2008, pp439-447.
- 5) Fiorina P, Folli F, et al : Islet transplantation is associated with improvement of renal function among uremic patients with type I diabetes mellitus and kidney transplants. *J Am Soc Nephrol*, 2003 ; 14 : 2150-2158.
- 6) Fiorina P, Folli F, et al : Islet transplantation improves vascular diabetic complications in patients with diabetes who underwent kidney transplantation: a comparison between kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. *Transplantation*, 2003 ; 75 : 1296-1301.
- 7) Toso C, Baertschiger R, et al : Sequential kidney/islet transplantation : efficacy and safety assessment of a steroid-free immunosuppression protocol. *Am J Transplant*, 2006 ; 6 : 1049-1058.
- 8) Cure P, Pileggi A, et al : Improved metabolic control and quality of life in seven patients with type 1 diabetes following islet after kidney transplantation. *Transplantation*, 2008 ; 85 : 801-812.
- 9) Tan J, Yang S, et al : Simultaneous islet and kidney transplantation in seven patients with type 1 diabetes and end-stage renal disease using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen with alemtuzumab induction. *Diabetes*, 2008 ; 57 : 2666-2671.
- 10) Gerber PA, Pavlicek V, et al : Simultaneous islet-kidney vs pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes mellitus : a 5 year single centre follow-up. *Diabetologia*, 2008 ; 51 : 110-119.

膵・膵島移植

pancreas and islet transplantation

【膵・膵島移植とは】

重症糖尿病（とくに1型糖尿病）に対する根治療法としてインスリンを分泌するβ細胞を移植するもので、膵臓そのものを血管吻合法を用いて移植する膵臓移植と、膵臓から膵ランゲルハンス島細胞（膵島）を抽出して移植する膵島移植に大別される。

膵・膵島移植の現況

膵臓移植は2004年までに世界で23,000例以上が施行されており、糖尿病治療法として確立している。膵・腎同時移植（SPK）が約80%と大半を占め、腎移植後膵移植（PAK）が約16%、その他が膵臓単独移植（PTA）である。わが国の症例は1997年臓器移植法実施後は、2008年8月31日までに、脳死膵臓移植が50例（SPK38例、PAK9例、PTA3例）、心停止膵臓移植が2例（SPK2例）行われている。わが国の膵臓移植ドナーの特徴として、ドナーの死因として動脈硬化性疾患の頻度が高いこと、高齢者が多いことなど、条件の悪いドナーいわゆるmarginal donorが多いことである。また国立病院機構千葉東病院（以下当院）の12例をはじめとし、2008年8月末までに国内で15例の生体膵臓移植も行われている。

膵島移植は1974年ミネソタ大学で初の臨床例が行われたが、成績が飛躍的に向上したのは、2000年にカナダのアルバータ大学で考案されたEdmonton protocolの実施からであり、世界ではすでに800例以上の臨床例がある。一方わが国では、膵・膵島移植研究会主導で進められてきた臨床膵島移植は、2004年4月に開始され2007年3月までに18人（33回）への膵島移植が施行された。

病態生理

内因性インスリンの枯渇した糖尿病ではインスリン治療を中心とする内科的治療が原則であるが、血糖値コントロールの不良な症例では、頻回な低血糖発作や合併症の進行などによりQuality of life (QOL) の低下や予後の低下がみられる。このような症例に対し、脳死や心停止ドナーから摘出した全膵・十二指腸または生体ドナーから摘出した部分膵を移植する膵臓移植を行い、インスリン分泌と血糖値の正常化が得られ、多くはインスリン不要となり、合併症の進行も抑制される。腎不全を伴っている場合には膵・腎同時移植を行う。また近年膵臓から膵島を分離して移植する膵島移植の臨床例も増加している。膵島移植は分離された膵島を局所麻酔で門脈内に点滴で移植する簡便な方法であり、安全性が高い。しかしながら1回の移植でインスリン不要となることは少なく、長期の血糖維持も困難であり、現時点では膵臓移植に比較して有効性は低い。

移植手技

1. 膵臓移植

①脳死・心停止ドナーの場合：全膵および十二指腸を採取し、レシピエントの腹腔内に移植する。動脈は通常レシピエントの腸骨動脈、静脈は腸骨静脈に血管吻合する。膵液ドレナージは移植片十二指腸とレシピエント小腸を吻合する腸管ドレナージが多いが、膀胱へのドレナージ法もある。

②生体ドナーの場合：ドナーの膵体尾部を摘出し、レシピエント手術は血管吻合・膵液ドレナージ法ともに全膵・十二指腸移植に準ずる。当院では生体膵臓移植は腹膜外・膀胱ドレナージ法を用いている（図1）。