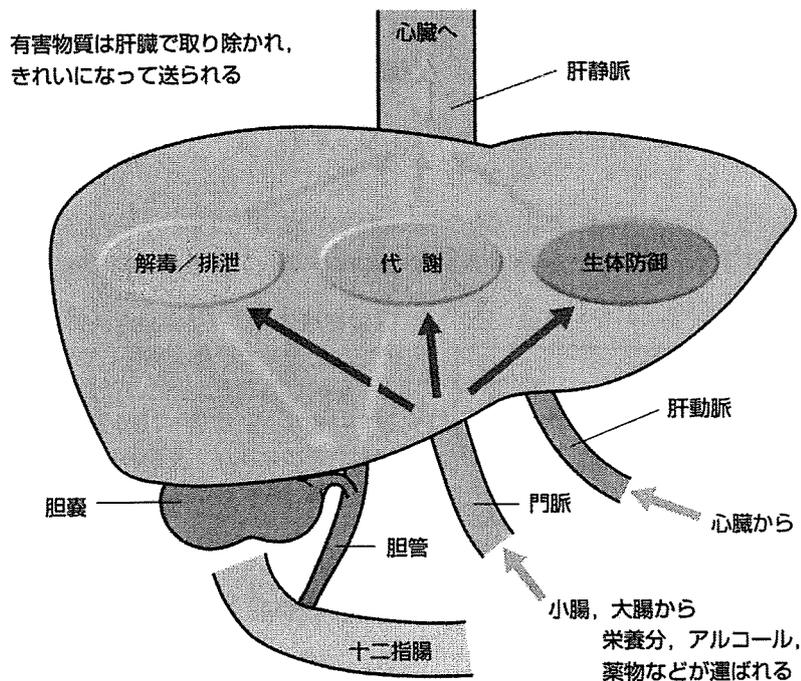


移植（肝臓・膵臓）

剣持 敬 国立病院機構千葉東病院臨床研究センター長

●肝臓●

1 肝臓の解剖と機能



肝臓は腹部臓器の中で最も大きく、重さは体重の約2%で1,000~1,500gあります。横隔膜に接して右上腹部の肋骨の後ろ側に位置します。肝臓は体内の重要な機能を果たしています。主な働きは代謝機能で、腸から吸収された栄養分を体に必要な形に

変えて各臓器に送り出したり、肝臓内に蓄えたりする機能です。また解毒といって、体内に入った有害物質を処理し、無害化して除去する機能も重要です。さらに全身のリンパ系組織と連携して、全身の免疫すなわち生体防御を行う機能も担っています。

2 肝臓移植の対象となる病気

肝臓移植が行われる病気

- | | |
|-----------------------|---|
| 1. 小児（18歳以下） | 2. 成人 |
| 1) 先天性胆道閉鎖症 | 1) 肝腫瘍（肝癌など） |
| 2) その他の肝内胆汁うっ滞症 | 2) 肝硬変、B型・C型ウイルス性肝炎、アルコール性肝炎 |
| 3) 先天性代謝異常症（ウィルソン病など） | 3) 肝内胆汁うっ滞症
原発性胆汁性肝硬変（PBC）
原発性硬化性胆管炎（PSC） |
| 4) 劇症肝不全 | 4) 劇症肝不全 |
| 5) 肝腫瘍（肝芽腫など） | 5) 先天性代謝性肝疾患（ウィルソン病など） |
| 6) 肝硬変 | 6) その他 |
| 7) バッドキアリ症候群 | |

いろいろな病気のため肝臓の機能が低下し、肝臓移植が最良の治療法と判断される場合に行います。小児では、先天性の病気、とくに先天性胆道閉鎖症

が最も多く、成人では肝臓腫瘍（癌）や肝硬変が多いのですが、ウイルス性や薬剤性の劇症肝不全も対象になります。

3 肝臓移植の種類

肝臓移植の種類

1. 脳死肝臓移植
2. 生体部分肝臓移植

肝臓移植はドナー（臓器提供者）の種類により、亡くなった方から肝臓を提供してもらう脳死肝臓移植と、健全な方をドナーとする生体部分肝臓移植に分けられます。日本でも1999年から脳死肝臓移植が行われていますが、脳死ドナーが少ないため、肝臓移植症例のほとんどが生体部分肝臓移植です。

4 術前検査、処置とインフォームドコンセント

肝臓移植前検査項目

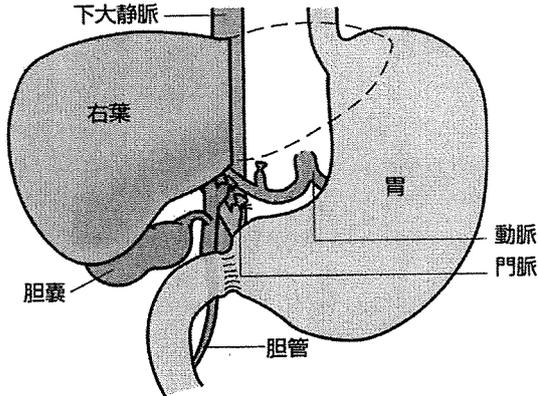
1. 血液・尿検査
血算（白血球、赤血球など）
生化学（肝機能、凝固機能、腎機能、炎症反応など）
腫瘍マーカー
感染症（ウイルス感染症など）
2. 呼吸・循環器検査
心電図、胸部X線検査、心臓超音波検査、呼吸機能検査、血液ガス分析など
3. 消化器検査
腹部CT、超音波検査、検便、内視鏡検査
4. 組織適合性検査
HLAタイピング、リンパ球クロスマッチ検査

*手術や治療を受けるに際し、その目的や方法、手段、メリットおよびリスクについて説明を受けた後に、患者本人やその家族などによって行われる任意の同意。

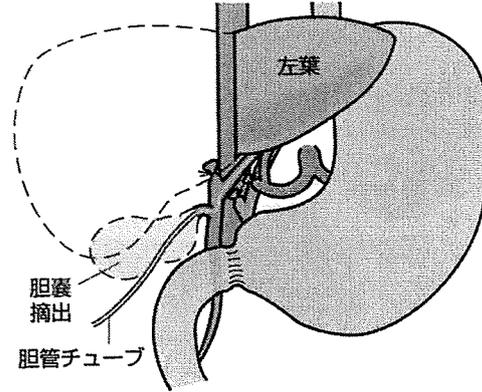
脳死肝臓移植を受けるためには、日本臓器移植ネットワークに登録する必要があります。脳死ドナーが発生し、レシピエント（移植を受ける患者）として選ばれると移植施設に緊急入院します。入院後は血液検査、心電図、胸部X線検査、呼吸機能検査、腹部CT・超音波検査などを行って、最終的に移植を受けられるかどうかのチェックをします。入院後は絶食となり点滴が開始され、術前に浣腸をします。また、移植前に患者さん、ご家族、医師、看護師、移植コーディネーターなどにより最終的なインフォームドコンセントを実施し、意志確認が行われます。生体肝移植の場合には一般的には予定手術であり、移植前に計画的に検査や処置が行われますが、検査内容はほぼ脳死肝臓移植と同様です。移植前から免疫抑制剤を内服する場合があります。インフォームドコンセントは脳死肝臓移植と同様に実施されます。

5 生体部分肝臓移植ドナー手術

左葉を提供する場合



右葉を提供する場合

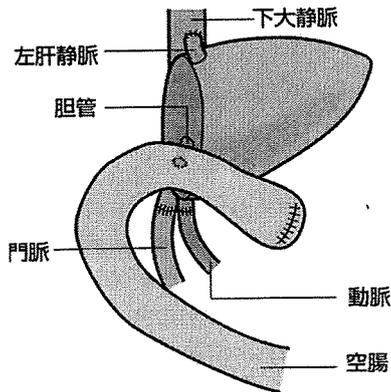


全身麻酔で行います。ドナーの手術はレシピエントの体格に応じて、右葉切除、左葉切除、左葉外側区域切除などの種類に分かれます。手術時間は術式にもよりますが通常5～7時間かかります。まれに

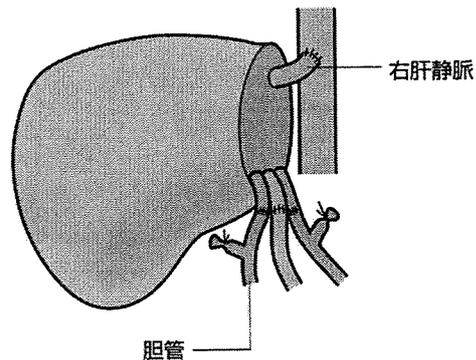
輸血することもあります。右葉切除の場合には胆嚢も摘出されますが、術後に困ることはありません。通常翌日より歩行が可能で、2～3日目に食事も開始されます。

6 生体部分肝臓移植レシピエント手術

左葉を移植する場合



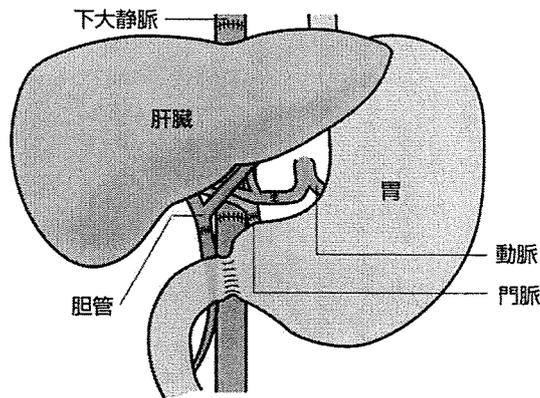
右葉を移植する場合



全身麻酔導入後、上腹部に縦および横に大きな切開を加えて開腹します。レシピエントの肝臓がまず摘出されます。肝臓は大きな血管でつながっているため、肝臓摘出で多量に出血し、多量の輸血が必要になることもあります。その後、ドナーから提供さ

れた肝臓の静脈、門脈、動脈をつないで肝臓に血流を流し、胆管をつなぎます。十分な止血を行ってから数本のドレーンやチューブを留置した後、傷を閉じます。10～14時間の大手術になります。

7 脳死肝臓移植レシピエント手術



手術の術式は生体肝臓移植とほぼ同様に行われますが、肝臓は通常全肝移植となります。出血量や手術時間も生体肝臓移植とほぼ同等です。

8 生体部分肝臓移植ドナー術後合併症

生体部分肝臓移植ドナー手術後に起こりうる合併症

1. 腹腔内出血
2. 黄疸
3. 腸閉塞
4. 胆汁漏出
5. 腹水、胸水の貯留
6. 胆管狭窄
7. 創感染
8. その他

肝臓は予備能力、再生能力が高く、右葉切除（肝臓の約2/3切除）でも機能に問題はなく、数カ月で必要な大きさに戻ります。手術直後に一時的に肝臓の機能低下や黄疸が起こることがありますが、通常10日前後で改善します。肝臓の切断面から胆汁が漏れる場合がありますが、多くは段階的に治ります。腸の癒着により腸閉塞が起こることもあります。その他、人によっては傷の痛みや全身倦怠感が続くなどさまざまな愁訴（不調の訴え）が聞かれ、退院後も外来に定期的な受診が必要となります。

9 肝臓移植レシピエント術後合併症

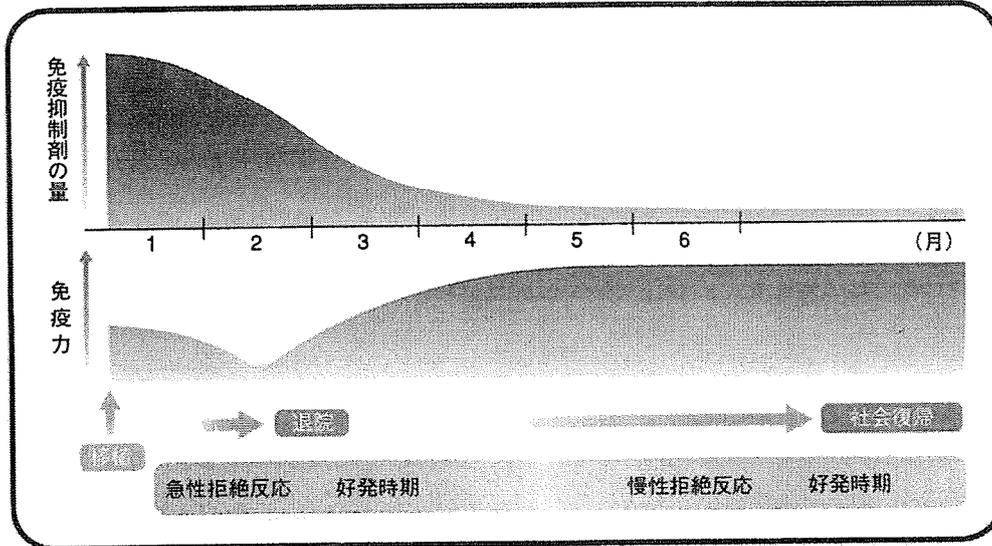
肝臓移植レシピエント手術後に起こりうる合併症

1. 腹腔内出血
2. 血栓症
3. 胆管、腸管吻合部の縫合不全
4. 胆管狭窄
5. 拒絶反応
6. 感染症
7. 便秘
8. その他

脳死移植、生体移植ともにレシピエントの合併症は同じです。移植手術に伴うものとして、腹腔内出血、血栓症、胆管や腸の吻合部（手術でつなぎ合わせたところ）の漏れなどがみられた場合は再手術を要することもあります。また胆管狭窄といって胆管が細くなって通りにくくなり黄疸や肝機能の低下がみられることもあり、内視鏡や体外から管を挿し込んだり、手術などの処置が必要となります。便秘のため浣腸が必要なこともあります。

10 拒絶反応と感染症

肝臓移植後の拒絶反応



肝臓移植後の免疫抑制剤

1. カルシニューリンインヒビター

- | | | |
|-----------|---------------|--------------|
| 1) プログラブ® | 0.5mgカプセル
 | 1mgカプセル
 |
| 2) ネオーラル® | 25mgカプセル
 | 50mgカプセル
 |

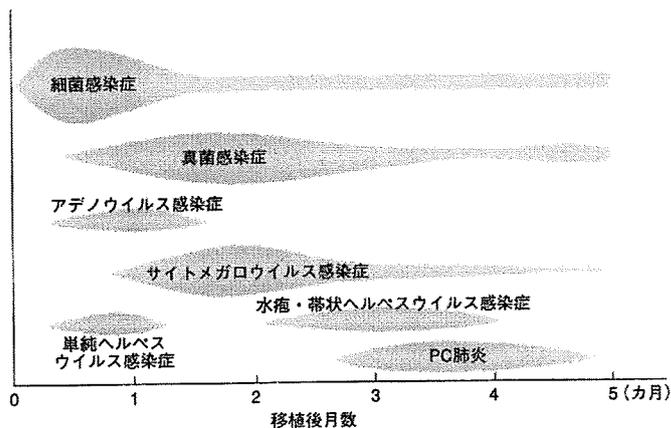
2. ステロイド剤 プレドニン®



3. その他

- | | |
|------------|--|
| 1) セルセプト® | |
| 2) プレディニン® | |

移植後感染症の種類と発症時期



拒絶反応が起こらないように、移植を受けたレシピエントは終生、免疫抑制剤という薬を服用します。通常2～3種類の薬を内服します。拒絶反応には移植後3カ月以内に多い急性拒絶反応と、それ以降に起こりやすい慢性拒絶反応があります。黄疸や発熱の自覚症状があることもありますが、自覚症状に乏しい場合もあるので必ず定期的な通院が必要です。治療は免疫抑制剤の増量、ステロイド療法、抗体製剤の投与などで行い、多くは治癒します。慢性拒絶反応は急激な肝機能の低下はありませんが、治療が難しく肝硬変となり再移植を必要とすることもあります。

レシピエントは免疫抑制剤を服用しているためさまざまな感染症が発症する可能性があります。共通の症状は発熱です。熱が出たときにはすぐに外来を受診するようにしてください。治療は感染症の種類や感染部位で異なりますが、免疫抑制剤の中止、減量、抗生物質、抗ウイルス剤の投与を行います。

11 肝臓移植の成績

わが国の肝臓移植における生存率と生着率[※]

	3年生存率 (生着率)	5年生存率 (生着率)
脳死	72.7% (72.7%)	69.4% (69.4%)
生体	78.4% (77.6%)	76.2% (75.2%)

※移植した臓器が機能している割合

肝臓移植では疾患、手術前の全身状態により成績は異なります。およその成績(生存率)は脳死、生体部分肝臓移植ともに5年生存率70～80%です。肝臓移植を受ける患者さんは生存が見込めないとされていたわけですから、きわめて有効な救命治療であるといえます。しかしながら移植された肝臓は種々の原因で機能の低下を起こすことがあり、再移植が必要となることもあります。

12 退院後の生活

肝臓移植で期待できること

1. 生きることが可能 (救命)
2. 社会生活が可能
3. 体調がよくなる

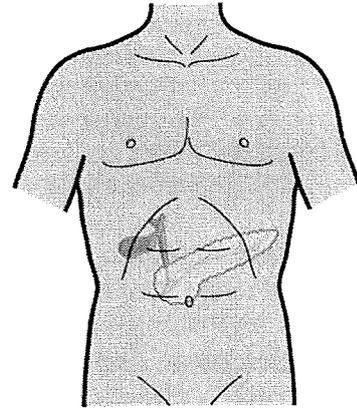
退院後の注意点

1. 内服薬を正しく飲む
2. 規則正しい食事と生活
3. 手洗い・うがいの励行
4. 外来に通院する

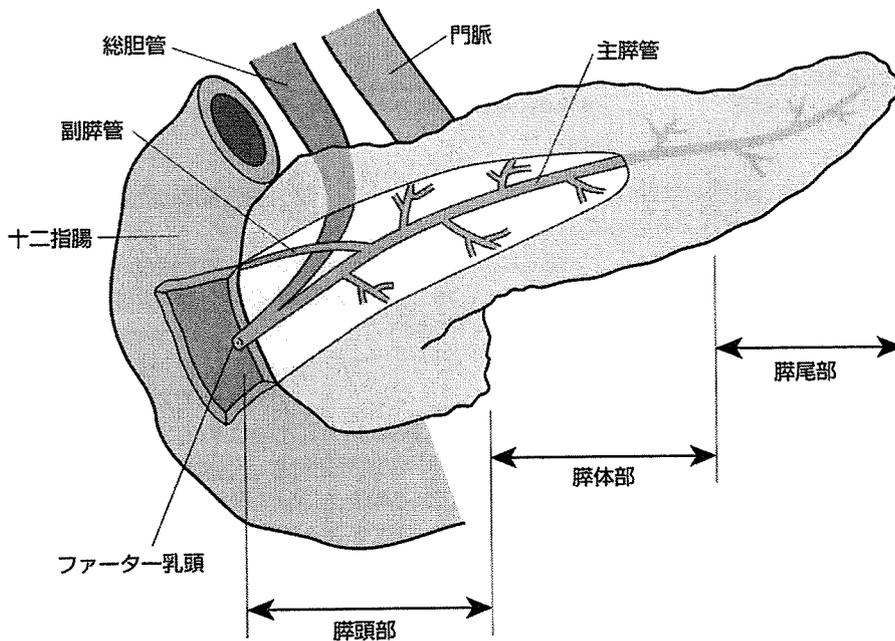
移植された肝臓の機能が安定し、免疫抑制剤を飲む量が安定すれば退院が可能です。肝臓移植後は1～2か月の入院が必要です。退院後も定期的な通院と血液・尿検査が必須で、検査結果により薬の量を調節したり、さらに精密検査を必要としたりします。また免疫抑制剤の副作用や元の疾患の再発などのチェックを行います。患者さん自身に守ってもらいたいことは、薬を正しく飲むこと、規則正しい生活をする事、とくに移植後早期には無理をしないこと、食事はバランスよくとることで、生もの摂取は移植後半年は控えることなどがありますが、患者さんごとに異なりますので、主治医の注意を守ってください。

●膵臓●

1 膵臓の解剖と働き



膵臓の構造



膵臓は胃の裏側の後腹膜腔という場所に位置し、100～150gの重さの臓器です。膵臓には2つの重要な働きがあります。1つは消化酵素をつくり腸の中に膵液として分泌し、摂取した食物の消化を行う

外分泌という働きです。もう1つは、膵臓のランゲルハンス島細胞でインスリン、グルカゴンという血糖値を調整するホルモンを分泌する内分泌という働きです。

2 膵臓移植の対象となる病気

膵臓移植が行われる病気と適応

1. 膵臓移植の対象疾患

- 1) 腎不全に陥った糖尿病患者であること。
臨床的に膵臓移植の適応があり、かつ内因性インスリン分泌が著しく低下しており、移植医療の十分な効能を得る上では膵腎両臓器の移植が望ましいもの。
患者はすでに腎臓移植を受けていてもよいし、腎臓移植と同時に膵臓移植を受けるものでもよい。
- 2) インスリン依存型糖尿病患者で、糖尿病学会認定医によるインスリンを用いたあらゆる治療手段によっても血糖値が不安定であり、代謝コントロールがきわめて困難な状態が長期にわたり持続しているもの。
本例に膵臓単独移植を考慮する場合もありうる。

2. 年齢

年齢は原則として60歳以下が望ましい。

3. 合併症または併存症による制限

- 1) 糖尿病性網膜症で進行が予測される場合は、眼科的対策を優先する。
- 2) 活動性の感染症、活動性の肝機能障害、活動性の消化性潰瘍。
- 3) 悪性腫瘍
悪性腫瘍の治療終了後少なくとも5年経過し、この間に再発の徴候がなく、根治していると判断される場合は禁忌としない。
- 4) その他

(移植関係学会合同委員会 膵臓移植特別委員会：膵臓移植の適応基準、平成10年4月20日より抜粋、一部改変)

膵臓移植は合併症による症状を改善し、生活の質(QOL)、予後を改善することを目的としています。食事療法や血糖降下剤、あるいはインスリン療法などにより十分な治療の効果が得られている糖尿病の患者さんには適応となりません。医学的な適応は次のような患者さんにあります。

■膵臓移植の適応

インスリン依存型の糖尿病(1型糖尿病など)の患者さんで、インスリンによる血糖コントロールが困難、糖尿病合併症の進行が危惧される場合で、腎臓の障害がない方、もしくはすでに腎臓移植を受けていて移植腎が機能している場合。

■膵腎同時移植の適応

インスリン注射のみでは血糖値の変動が激しく、内科的治療が困難な、インスリン依存型の糖尿病の

患者さんで、糖尿病性腎症のために透析療法が必要な場合。

膵臓移植の適応は、内因性インスリン分泌能が枯渇(内分泌機能が低下してインスリンが分泌できなくなる)していることが条件となり、そのため改めて精密検査をします。また、適応の条件を満たしていても、他の身体状況によっては移植を受けられない場合があります。例えば動脈硬化などの血管の症状が進行し、高度の心臓病(虚血性心疾患)がある場合では移植手術自体が危険であると予想され、また癌などの悪性の病気、感染症がある場合、さらに病態の悪化が予想されるため、移植手術が受けられません。年齢については、今の段階では60歳以下が望ましいとされています。

3 膵臓移植の種類

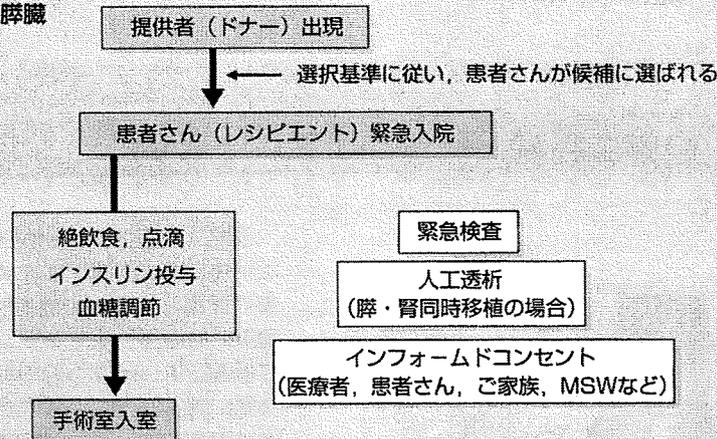
膵臓移植の種類

1. ドナー別の分類
 - 1) 脳死膵臓移植
 - 2) 心停止膵臓移植
 - 3) 生体膵臓移植
2. 腎移植との関係による分類（カテゴリー）
 - 1) 膵・腎同時移植（SPK）
 - 2) 腎移植後膵臓移植（PAK）
 - 3) 膵臓単独移植（PTA）

膵臓移植には、患者さんの状況によって、膵腎同時移植・腎移植後膵臓移植・膵臓単独移植の方法があります。それぞれの方法には、亡くなった方からの臓器提供による脳死・心停止膵臓移植と、親族などの生体ドナーからの臓器提供による生体膵臓移植とがあります。前者は適応判定を受け、日本臓器移植ネットワークに登録・待機が必要です。

4 術前検査、処置とインフォームドコンセント

脳死（心停止）膵臓移植の流れ

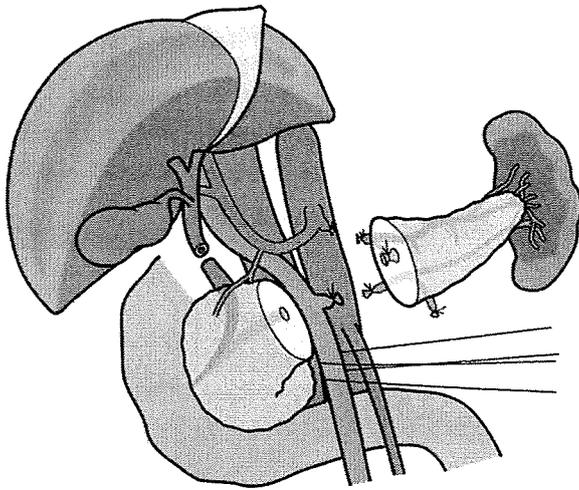


膵臓移植入院後検査項目

1. 身長，体重
2. 出血凝固時間
3. 血液学的検査：赤血球（RBC），白血球（WBC），血小板（Plt），ヘマトクリット（Hct），ヘモグロビン（Hb）
4. 血液生化学的検査：ナトリウム（Na），カリウム（K），塩素（Cl），血糖（BS），血中アンモニア（NH₃），C-ペプチド
5. 検尿（自尿のある場合）
6. 胸部・腹部X線撮影
7. 胸部・腹部CT，超音波検査
8. 心電図
9. 血液ガス分析
10. その他

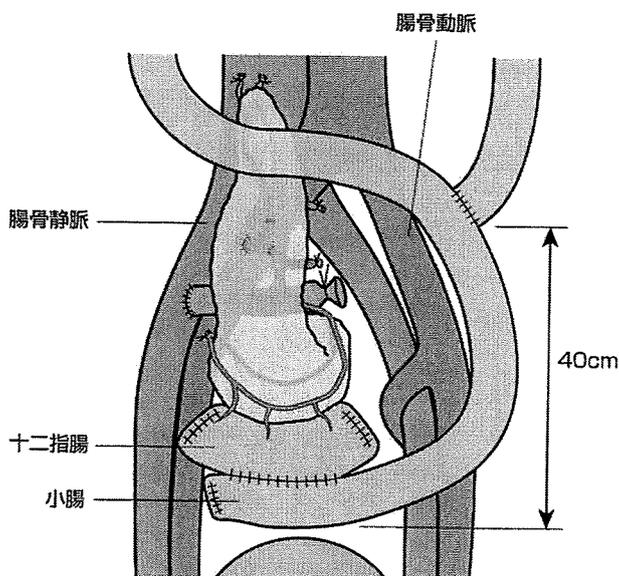
脳死・心停止膵臓移植では緊急手術となりますが、入院後安全に移植手術が可能であるかの検査を行います。術前は絶飲食となり、点滴のみとなります。また血糖値の調整のためインスリンを使用します。また、移植を受けるかどうかの同意をご本人、ご家族と確認して、最終的なインフォームドコンセントを行います。インフォームドコンセントには医療者、患者さんサイド以外にメディカルソーシャルワーカー（MSW）などが第三者として参加します。生体膵臓移植は予定手術のため、ドナー、レシピエントともに移植前にすでに十分な検査と処置、インフォームドコンセントが行われています。移植直前は脳死・心停止膵臓移植と同様の検査、処置、インフォームドコンセントが行われます。

5 生体膵臓移植ドナー手術



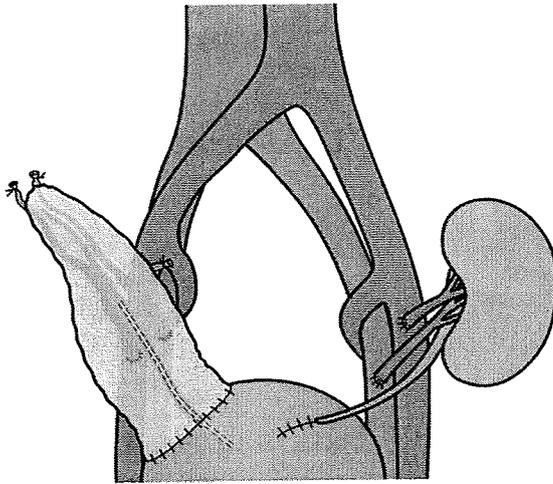
全身麻酔を行い、膵臓の約半分（膵体尾部）を脾臓とともに摘出します。膵・腎同時移植の場合には片方の腎臓（多くは左腎）も摘出します。手術時間は膵臓のみ提供の場合3時間程度、膵・腎提供の場合には6～7時間かかります。最近では腹腔鏡を用いて摘出することにより、おなかの傷が7～8cmで済む場合もあります。

6 脳死・心停止膵臓移植レシピエント手術



脳死・心停止ドナーからの膵臓は十二指腸とともに摘出移植されます。通常、下腹部の創で開腹し、足への血管（腸骨動静脈）に移植膵の血管をつなぎます。多くは移植片の十二指腸とレシピエントの小腸をつなぎ、膵液を腸に流すようにしますが、膀胱につなぐこともあります。膵・腎同時移植の場合には、腎臓を反対側の下腹部（腹腔内または腹膜外）に移植します。手術時間は8～10時間かかります。

7 生体脾臓移植レシピエント手術



生体脾臓移植では、移植されるのは部分脾（脾体尾部）ですが、つなぐ血管は脳死の場合とほぼ同様です。移植される脾臓はレシピエントの小腸または膀胱とつなぐことで、脾液を腸または膀胱に流すようにします。腎臓移植は脳死の場合と同様です。手術時間は8～10時間です。

8 生体脾臓移植ドナー術後合併症

生体脾臓移植ドナー手術後に起こりうる合併症

1. 脾液瘻
2. 糖尿病
3. 腎機能障害
4. 腸閉塞
5. 脾仮性嚢胞
6. 創感染
7. その他

生体ドナーの合併症としては、短期的には脾液瘻といって脾臓を切った部分から脾液がお腹の中に漏れることがあります。ドレーンという管から体外に誘導することで自然に治癒することが多いのですが、再手術が必要なこともあります。長期的には脾臓の切除に伴う糖尿病発症のリスクがあるので、退院後も外来に定期的な受診が必要となります。

9 脾臓移植レシピエント術後合併症

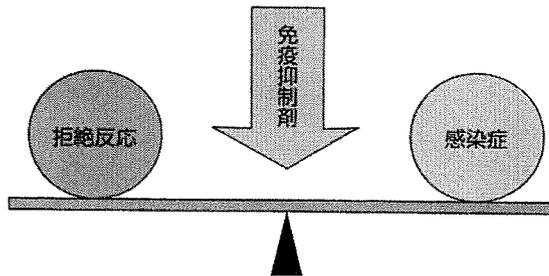
生体脾臓移植手術後に起こりうる合併症

1. 血栓症
2. 移植脾炎、脾壊死
3. 脾・腸（膀胱）吻合部縫合不全
4. 感染症（サイトメガロウイルス、帯状疱疹など）
5. 拒絶反応
6. その他

脳死・心停止、生体ともにレシピエントの合併症は共通しています。移植手術に伴うものとして、血栓症は最も重篤な合併症であり、移植された脾臓を摘出せざるをえないこともあります。脾臓と腸管または膀胱との吻合部の縫合不全のため、脾液が漏出することがあり、再手術の必要なこともあります。また移植された脾臓の炎症や腸閉塞なども起こることがあります。腎臓移植では、急性尿細管壊死のため1週間程度尿が出ないことがあります。これは心停止ドナーの場合に高い確率で起こりますが、通常はその後腎臓機能は回復し、人工透析は不要になります。

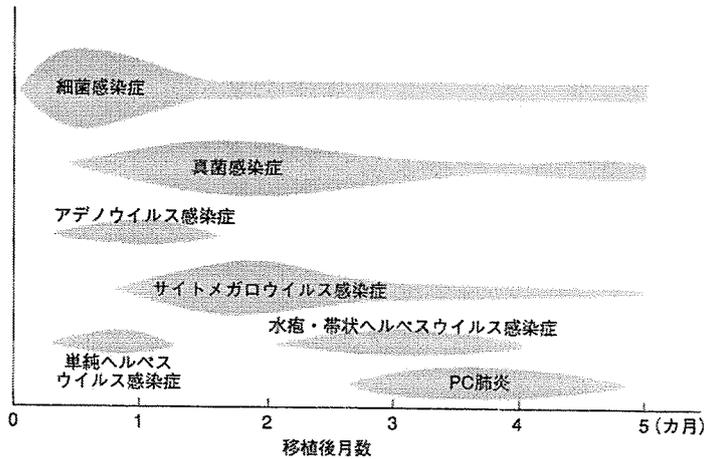
10 拒絶反応と感染症

拒絶反応，免疫抑制剤，感染症の関係

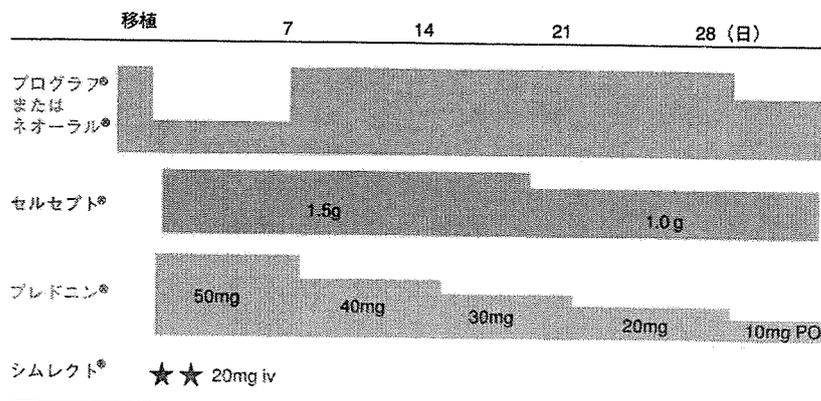


拒絶反応が起こらないように、移植を受けたレシピエントは終生免疫抑制剤という薬を服用します。通常2~3種類の薬を内服します。しかしながら、薬を飲んでいても拒絶反応が起こることがあります。その頻度は20%前後で、ほとんどはステロイド療法で治療しますが、重症例では抗体製剤などが使用されます。拒絶反応は移植後3カ月以内に多く、1年以降ではほとんど起こりませんが、常に注意が必要です。腎臓は拒絶反応で機能廃絶（働かなくなる）に至る例は少ないですが、膵臓では膵壊死を起こし、膵臓廃絶する場合もまれにみられます。感染症もいまだ臓器移植後の重要な合併症です。現在は細菌感染よりもウイルス感染や真菌感染が頻度、重症度からも重要ですが、膵臓移植は感染症に弱い糖尿病患者さんが対象のため、十分に気を付けて予防や治療を行います。免疫抑制剤を使用する移植患者さんは常に拒絶反応と感染症の発症を抑えていく必要があります。薬の種類や投与量は患者さんごとに医師が調節します。

移植後感染症の種類と発症時期



膵臓移植後免疫抑制剤の投与方法



11 膵臓移植の成績

わが国の膵臓移植の成績

	1年生着率	3年生着率
脳死・心停止	92%	80%
生体	92%	85%

膵臓移植では命の危険を伴うことは少なく、5年生存率は90%以上と良好です。膵臓が機能する膵臓生着率はわが国では脳死、生体膵臓移植ともに80%以上と欧米の成績に比較しても良好な成績です。膵・腎同時移植の腎臓の生着率は約90%とさらに良好です。しかしながら移植された膵臓、腎臓は永久に生着するものではなく、インスリン療法の再開や人工透析再導入となる例もあります。

12 退院後の生活

膵臓移植で期待できること

1. 低血糖発作の消失
2. インスリン治療が不要
3. 血糖値を気にせず食事ができる

退院後の注意点

1. 内服薬を正しく飲む
2. 規則正しい食事と生活
3. 手洗い・うがいの励行
4. 外来に通院する

移植された膵臓（および腎臓）の機能が安定し、免疫抑制剤を飲む量が安定すれば退院が可能です。膵臓移植後は1～2カ月の入院が必要です。退院後も定期的な通院と血液・尿検査が必須で、検査結果により薬の量を調節したり、さらに精密検査を必要としたりします。また血圧管理や脂質異常症の管理、体重、栄養管理は移植した膵臓や腎臓の長期の生着に影響するため外来でこまめに指導されます。生体ドナーも血糖値、尿糖の測定、体重のコントロールなどが必要であり、定期的に外来通院が必要です。膵臓移植で期待されることは、血糖値が安定して低血糖発作が消失し、インスリン療法が不要となることです。ただし移植された膵臓の機能が十分ではない場合には補助的にインスリン投与が必要なこともあります。この場合にも通常低血糖発作はなくなり、血糖値を気にせずに食事を取ることが可能となります。また糖尿病による合併症も改善が期待でき、便秘や下痢を繰り返したり、胃の排出障害などの消化器機能異常や、起立性低血圧などの自律神経障害は、膵臓移植後、ゆっくりですが改善してきます。

II. 各種データ・実績

2. 成績 (移植症例登録事業から)

膵島移植の成績

斎藤拓朗, 後藤満一

膵・膵島移植研究会膵島移植班, 福島県立医科大学臓器再生外科学講座

■ 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来すI型糖尿病あるいは難治性糖尿病に対して行われている¹⁾。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が、膵島移植は膵臓を構成する細胞の中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。

わが国の膵島移植は膵・膵島移植研究会の膵島移植班を中心として準備を進め、2004年から開始された²⁾。膵島移植班は、1996年に千葉大学、東京女子医科大学、国立佐倉病院、筑波大学により発足したワーキンググループを母体とし、1997年からは膵・膵島移植研究会ワーキンググループ内の膵島移植班として活動を開始した。開始当初の事務局は国立病院機構千葉東病院にあり、『膵島移植の指針(1998年)』、『膵島移植実施マニュアル第1版(2002年)・第2版(2004年)』などの編集・刊行をはじめとする臨床膵島移植開始へ向けて重要な部分が形作られた。2004年7月に事務局が国立病院機構千葉東病院から福島県立医科大学外科学第一講座へ移転し、臨床膵島移植の実施に伴う問題点を修正した『膵島移植実施マニュアル第3版(2006年)』を発刊した。

膵島移植班では膵グラフトのドナーとして脳死・心停止を想定しているが、脳死ドナーは主として膵臓移植に用いられるため、わが国の膵島移植ドナーのほとんどは心停止ドナーで、これはわが国の膵島移植の特徴の一つである。今回、わが国の膵島移植の現況と移植成績について報告する。

■ 対象と方法

1. 膵島移植施設認定および実施体制

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施設基準を設け、新たに膵島移植施設の申請があった場合はこの施設基準をもとに膵・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¹⁾。その内容は、分離・凍結施設としてGMP基準を満たす膵島分離施設を有することに加え、倫理委員会の承認、機器・薬剤の整備、ヒトまたは大動物の膵島移植・凍結に習熟した医師が常勤していること、ドナー発生に対する24時間体制の対応、また膵島移植施設としては門脈穿刺の経験、糖尿病学会専門医などの協力、免疫抑制剤の使用経験、膵島移植実施マニュアルに従って移植を実施できること、などの諸項目である。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、大阪大学、神戸大学、福岡大学の7施設が認定され、2009年3月からは神戸大学を除く6施設となった。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。

2. レシピエント登録

膵島移植の適応基準は、①内因性インスリン分泌が著しく低下しインスリン治療を必要とする状態で、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な、③75歳以下の患者、としている。しかし、重度の心・肝疾患、アルコール中毒、感染症、悪性腫瘍の既往、重症肥満、未処置の網膜症などを認める場合は禁忌としている¹⁾。糖尿病性腎症に関しては、膵島単独移植の場合はⅢA期までを適応とし、腎移植後膵島移植症例では、移植後6カ月以上経過し、クレアチニン1.8 mg/dl以下で直近6カ月の血清クレアチニ

の上昇が0.2以下で、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移植の対象としている¹⁾。2008年12月末の時点で157名が登録され、3回移植あるいはインスリン離脱例が7名、再判定にて適応外となったものが2名、辞退者13名、待機中死亡5名あり、レシピエント候補者として130名が登録されている。

結果と考察

2008年12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(男性5例, 女性13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%)。移植症例の平均年齢は37.3歳, 糖尿病歴は6~37(平均20.8)年であった。

膵島移植は3回まで行うことが可能で, 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。術前, 1回移植後, 2回移植後, 3回移植後における, インスリン必要量, HbA1c値, C-ペプチド値はそれぞれインスリン必要量: 39.7±18.0 U/day, 24.2±11.0 U/day, 21.4±11.5 U/day, 21.0±7.7 U/day, HbA1c値: 8.8±1.8%, 7.5±1.4%, 6.5±1.4%, 6.2±1.2%, C-ペプチド: 感度以下, 0.5±0.4 ng/ml, 0.4±0.2 ng/ml, 0.8±0.4 ng/mlと, インスリン必要量およびHbA1c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ている。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。本邦における膵島移植症例に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における膵島生着の基準である, basal c-peptide levelが0.3 ng/ml以上を当てはめると, 初回移植後6カ月, 1年, 2年時における膵島生着率はそれぞれ80.0%, 73.3%, 58.7%であった(図1)²⁾。

2000年にShapiroらは, 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と報告した³⁾。これはいわゆるエドモントンプロトコルと呼ばれ, ①対象を腎症発症前のI型糖尿病で無自覚低血糖が頻発あるいは血糖が非常に不安定な症例に限定し, ②免疫抑制剤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daclizumabを導入療法とし, 維持療法としてsirolimusとカルシニューリン阻害薬であるtacrolimusを低容量で使用, ③膵島

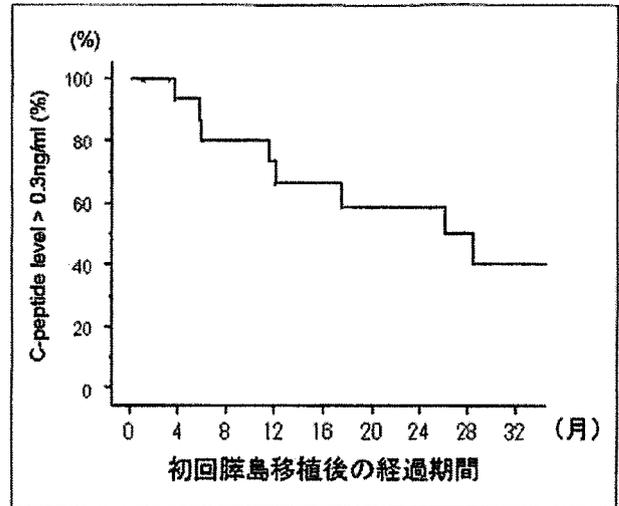


図1 膵島生着率移

はウシ血清などの異種タンパク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あたり10,000 IEs (islet equivalents)/kg以上の膵島を移植するため, 1症例あたり2回から3回の移植を行う, などの特徴を有していた⁴⁾。その後の多施設共同研究でもエドモントンプロトコ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^{5,6)}。

その後, 海外の施設では種々の免疫抑制療法が試みられ, エドモントンプロトコルを凌駕する成績が報告されている。特に, 導入時に抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン(ATG, Thymoglobulin)およびヒト型可溶性TNFαレセプター製剤を用い, 維持免疫抑制としてカルシニューリン阻害剤とeverolimusあるいはmicophenolate mofetilなどを組み合わせる免疫抑制法により, インスリン離脱率の向上と, インスリン離脱達成後のインスリン離脱期間の延長が報告されている⁷⁾。また, 現在, 欧米においては膵島移植を一般医療として確立するための最終段階であるPhase IIIの治験を行うべく, Clinical Islet Transplantation Consortium (CITC)が組織され, その準備がなされているが, その中では初回移植時の導入療法としてThymoglobulinが使用されている。このような現状を受けて, わが国の膵・膵島移植研究会では, 膵島移植の安全性と有効性を検証するために, 初回移植の導入時にThymoglobulinを用いる新しい免疫抑制プロトコルを立案し, 膵島移植実施施設による本多施設共同研究として申請している。今後, これらの研究により膵島移植の安全性と有効性が確認できればより一般的な医療として普及する可能性がある。

ところで、2007年3月、Liberase HIによるCreutzfeldt-Jakob病感染の可能性が明らかとなり、わが国における膵島移植は停止している。しかし、移植再開に向けてすでに安全性の高い酵素製剤を入手し、他施設参加の動物実験によりその有効性は確認した。臨床膵島移植を再開する準備は整っており、2009年内には再開できる見込みである。

■ おわりに

臨床移植医療の中で、最も新しい膵島移植は、膵・膵島移植研究会が長年にわたって準備を進め、脳死移植10年の節目としての本企画に参加することができた。これは、日本移植学会および膵・膵島移植研究会の会員をはじめとする関係各位のご協力の賜であり、稿を終えるにあたり改めて感謝の意を表したい。

文 献

- 1) 膵・膵島移植研究会編. 膵島移植実施マニュアル 第3版. 東京: 膵・膵島移植研究会, 2006.
- 2) 膵・膵島移植研究会. 膵島移植症例登録報告 (2007). 移植 2007; 42: 439-447
- 3) 膵・膵島移植研究会. 膵島移植症例登録報告 (2008). 移植 2008; 43: 482-485
- 4) Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, 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.
- 5) Ryan EA, Lakey JR, Rajotte RV, et al. Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes* 2001; 50: 710-719.
- 6) Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1318-1330.
- 7) Bellin MD, Kandaswamy R, Parkey J, et al. Prolonged insulin independence after islet allotransplants in recipients with type 1 diabetes. *Am J Transplant* 2008; 8: 2463-2470.

Clinical islet transplantation in Japan

Takashi Kenmochi · Takehide Asano · Michihiro Maruyama ·
Kenichi Saigo · Naotake Akutsu · Chikara Iwashita ·
Kazunori Ohtsuki · Taihei Ito

Received: 15 June 2008 / Accepted: 15 July 2008 / Published online: 23 January 2009
© Springer 2009

Abstract

Introduction The results of clinical islet transplantation in Japan are, here in, reported and discussed its efficacy and problems.

Methods Since the first islet transplantation was performed in 2004, 65 islet isolations and 34 islet transplantations to 18 type 1 diabetic patients have been performed in Japan.

Results Following islet transplantation, patients experienced decreased insulin requirements and lower hemoglobin A1C levels, and positive serum C-peptide levels. All patients achieved stabilized blood glucose levels and the disappearance of hypoglycemic unawareness. Although three patients achieved insulin independency for a limited period, persistent islet graft function was difficult to maintain. Overall islet graft survival was 86.5% at 6 months, 78.7% at 1 year, and 62.9% at 2 years after the first islet transplantation. In our institution, we carried out 23 islet isolations and six islet transplantations to four patients. Although insulin independency was not achieved,

all patients showed a disappearance of hypoglycemic unawareness.

Conclusions Using data from the Japanese Trial of Islet Transplantation, the effectiveness of islet transplantation was shown even when using the pancreata from non-heart-beating donors. Although there are a number of problems to be solved and further improvement is needed, we can state that the introduction of clinical islet transplantation offers hope for type 1 diabetic patients.

Keywords Clinical islet transplantation · Complication · Human islets · Islet isolation · Long-term graft survival

Introduction

Pancreatic islet transplantation has the potential to become the most physiologically advantageous and minimally invasive procedure for the treatment of type 1 diabetes mellitus. Since the first clinical islet transplantation was performed at the University of Minnesota in 1974 [1], results have been far from ideal, despite an improvement in the islet isolation technique introduced by Ricordi et al. [2–4]. The introduction of the Edmonton Protocol, which is associated with a highly improved rate of insulin independency, encouraged us to promote clinical islet transplantation [5, 6]. In 1997, we organized a Working Group under the Japanese Society for Pancreas and Islet Transplantation for the purpose of starting a clinical islet transplantation program in Japan. The first task of the Working Group was to establish a system for clinical islet transplantation in Japan including registration of patients, procurement of pancreas for islet isolation, and transplantation of the isolated islets. Thereafter, various problems concerning the initiation of clinical islet transplantation

T. Kenmochi (✉) · M. Maruyama · K. Saigo · N. Akutsu ·
C. Iwashita · K. Ohtsuki · T. Ito
Department of Surgery, Chiba-East National Hospital,
National Hospital Organization (NHO), 673 Nitonacho,
Chuo-ku, Chiba City, Chiba 260-8712, Japan
e-mail: kenmochi@cehprinet.com

T. Kenmochi
Clinical Research Center, Chiba-East National Hospital,
National Hospital Organization (NHO), 673 Nitonacho,
Chuo-ku, Chiba City, Chiba 260-8712, Japan

T. Asano
Department of Surgery, School of Medicine,
Teikyo University, Tokyo, Japan

were discussed, guidelines were drawn up [7], and a manual [8] for clinical islet transplantation in Japan was completed. Adhering to these guidelines, the first islet isolation from a human pancreas was performed in September 2003, and the first islet transplantation was performed in April 2004 [9–11]. Sixty-five islet isolations and 34 islet transplantations were performed in Japan between 9 September 2003 and 31 March 2007.

Herein, we report the process for starting clinical islet transplantation, and its current status in Japan. In addition, we also describe the results of islet isolations and transplantations in our institution and discuss the problems and future of islet transplantation in Japan.

Current status of islet transplantation in Japan

Process to start a clinical islet transplantation program in Japan

A non-official meeting was held in Tokyo in 1996 to discuss the initiation of a clinical islet transplantation program in Japan. The meeting was conducted by S. Teraoka and T. Asano, with participants from Tokyo Women's Medical College, Chiba University, Tsukuba University, and Sakura National Hospital. This group was officially authorized as the Working Group for islet transplantation of the Japanese Society for Pancreas and Islet Transplantation. The Working Group first developed a system for procuring pancreata for islet isolations after negotiating with the Japan Organ Transplant Network and the Ministry of Health, Labour and Welfare. Because islet transplantation was classified as tissue transplantation, the procurement of the pancreas for islet transplantation is now regulated by the Japanese Tissue Transplant Network. In Japan, nearly all of the pancreata for islet transplantation are procured from non-heart-beating donors because pancreata from brain-dead donors are used mostly for pancreatic organ transplantation, according to the rules of the Japan Organ Transplant Network. Indications for the donor were agreed as shown in Table 1. The pancreas is procured by the procurement team from the islet isolation and transplantation centers authorized by the Japanese Society for Pancreas and Islet Transplantation (Table 2). The pancreas is preserved in University of Wisconsin (UW) solution or by a two-layer method designed by Kuroda et al. [12–18], and is transported to the islet isolation center. Islet isolation is performed immediately at each center. When the results of the isolation fulfill the criteria for fresh islet transplantation: (1) yield: $\geq 5,000$ IEQ/kg (recipient body weight); (2) purity: $\geq 30\%$; (3) final cell pellet: ≤ 10 ml; (4) viability: $\geq 70\%$; and (4) endotoxin: ≤ 5 EU/kg (recipient body weight), a recipient is selected from the recipient pool by

Table 1 Indications for the donor in islet transplantation in Japan [8]

1. Age: ≤ 70 years
2. Warm ischemic time: ≤ 30 min
3. No infectious disease, and no history of diabetes mellitus
4. Preservation solutions: University of Wisconsin solution or the two-layer method [12–18]

Table 2 Japanese islet isolation and transplantation centers authorized by the Japanese Society for Pancreas and Islet Transplantation (April 2008)

1. Tohoku University
2. Fukushima Prefecture University
3. Chiba-East National Hospital
4. Kyoto University
5. Osaka University
6. Kobe University
7. Fukuoka University

Table 3 Rules for recipient selection from the recipient pool in Japan [8]

1. Recipients must be registered with the islet isolation center
2. ABO blood type
3. Second or third transplantation
4. Waiting days

Table 4 Indications for the recipient of islet transplantation in Japan [8]

- (1) Indications
 - a. Insulin-dependent diabetes mellitus (serum C-peptide level: < 0.1 ng/ml)
 - b. Unstable blood glucose levels even under the treatment by a diabetologist
 - c. Age: < 75 years old (preferable)
 - d. Sufficient informed consent obtained from the patient, family, and family doctor
- (2) Contraindications
 - a. Severe heart disease or severe liver disease
 - b. Alcoholism
 - c. Active infectious disease
 - d. Malignancy
 - e. Severe obesity
 - f. Untreated retinopathy
 - g. Others

the Working Group according to the rules for recipient selection (Table 3). The patients were registered with the Working Group at each transplantation center according to the indications of recipients for islet transplantation in Japan (Table 4).

Results of islet isolation and islet transplantation in Japan

Sixty-five islet isolations were performed at the islet isolation and transplantation centers from December 2003 to March 2007. Only one isolation was performed using the pancreas from a brain-dead donor and the other 64 isolations were performed using the pancreata from non-heart-beating donors. Thirty-four successful isolations (53.1% of 64 isolations from non-heart-beating donors) fulfilled the fresh islet transplantation criteria and were transplanted to 18 patients. Analysis of factors influencing the results of islet isolation demonstrated that donor age and a warm ischemic time did not affect the results. In contrast, the total ischemic time was significantly shorter in successful isolations in comparison to unsuccessful isolations [8]. All 18 recipients were type 1 diabetic patients with a history of diabetes lasting from 6 to 37 years. The age of the recipients ranged from 16 to 61 years (36.2 ± 10.9 years) and there were 5 males/13 females. Six patients underwent three sequential islet transplantations and four patients underwent two sequential islet transplantations. Out the four patients with three islet transplantations, one patient showed insulin independency, and two out of six patients with two islet transplantations achieved insulin independency. However, all of these patients returned to insulin dependency 2 weeks to 6 months after obtaining insulin independency.

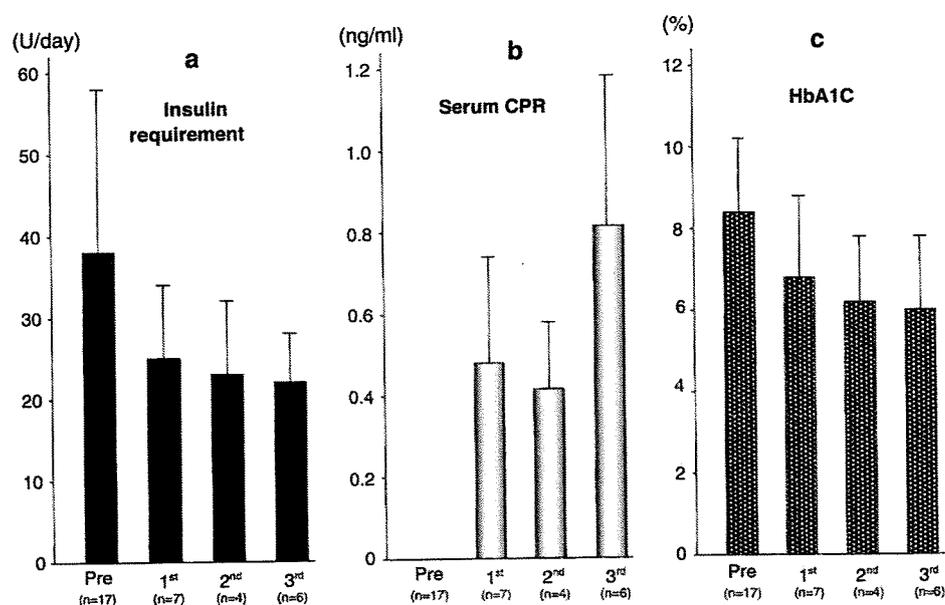
The islet transplantation technique was performed according to the Edmonton Protocol. The isolated islets were transplanted into the portal vein using an angiocatheter via an ultrasonography guided puncture. A steroid-free

immunosuppressive regimen was used with sirolimus, tacrolimus, and anti-CD25 antibody according to the Edmonton Protocol [5]. As shown in Fig. 1, serum C-peptide levels were 0.5 ± 0.4 ng/ml after the first, 0.4 ± 0.2 ng/ml after the second, and 0.8 ± 0.4 ng/ml after the third islet transplantation. Positive insulin secretion from the islets, as indicated by serum C-peptide levels, resulted in decreased insulin requirement; 39.7 ± 18.0 U/day before transplantation, 24.2 ± 11.0 U/day after the first, 21.4 ± 11.5 U/day after the second, and 21.0 ± 7.7 U/day after the third islet transplantation. In addition, hemoglobin A1C levels decreased from $8.8 \pm 1.8\%$ before transplantation to $7.5 \pm 1.4\%$ after the first, $6.5 \pm 1.4\%$ after the second, and $6.2 \pm 1.2\%$ after the third islet transplantation. All patients obtained stabilized blood glucose levels, which resulted in the disappearance of hypoglycemic unawareness [19]. Overall islet graft survival, defined as a serum C-peptide level of >0.3 ng/ml according to the criteria of the International Trial of the Edmonton Protocol [20], was 86.5% at 6 months, 78.7% at 1 year, and 62.9% at 2 years after the first islet transplantation (Fig. 2) [19].

Results of islet isolation and islet transplantation in our institution

From September 2003 to April 2007, 23 islet isolations were performed from the pancreata of non-heart-beating donors in our institution [GMP grade Bio-clean Cell Processing Center (CPC), Clinical Research Center, Chiba-East National Hospital]. The age of the donors ranged from 10 to 69 years (37.5 ± 18.0 years), and there

Fig. 1 Outcomes of clinical islet transplantation in Japan. **a** Insulin requirement decreased after the first (1st), the second (2nd), and the third (3rd) islet transplantation. **b** Serum C-peptide (CPR) levels became positive after islet transplantation, especially after the third islet transplantation (serum CPR = 0.8 ± 0.4 ng/ml). **c** Hemoglobin A1C decreased after islet transplantation due to stabilization of blood glucose levels



were 13 males/10 females. The causes of death were cerebrovascular disorder (10 cases), hypoxia (7 cases), trauma (5 cases), and 1 brain tumor. After cardiac arrest,

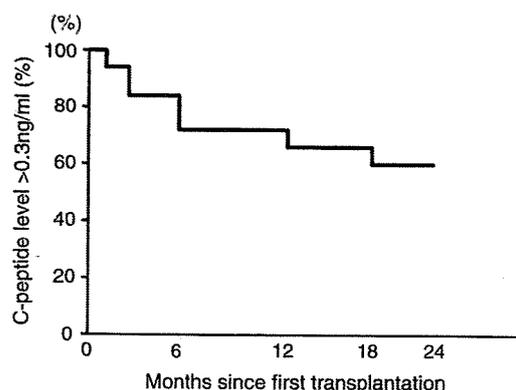


Fig. 2 Overall islet graft survival (defined as CPR >0.3 ng/ml) was 86.5% at 6 months, 78.7% at 1 year, and 62.9% at 2 years after the first islet transplantation

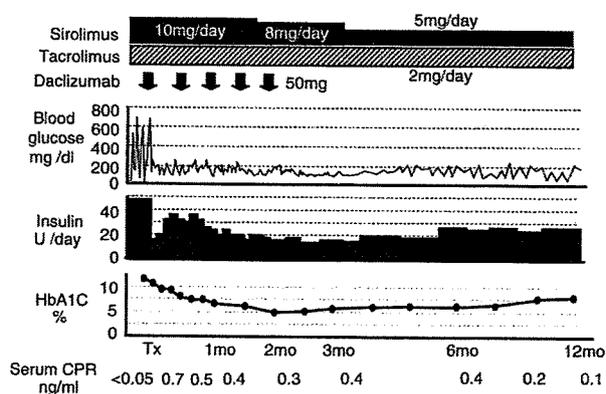
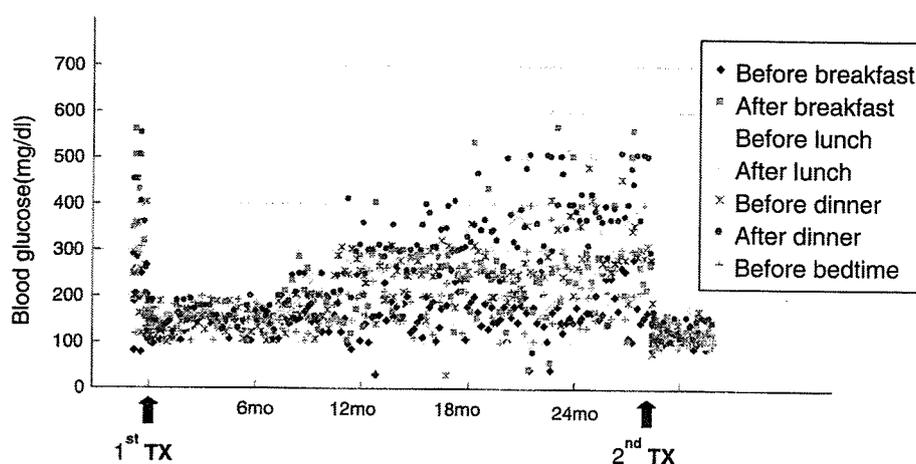


Fig. 3 Post-transplant course of patient #1 (Department of Surgery, Chiba-East National Hospital): stabilization of blood glucose levels and a decrease in insulin requirements were obtained due to the positive serum CPR. However, serum CPR decreased gradually after islet transplantation

Fig. 4 Changes in blood glucose levels after islet transplantation in patient #1: control of the blood glucose levels became poor 12 months after transplantation. However, blood glucose levels were again stabilized by a second islet transplantation



pancreata were procured using our in situ perfusion technique [21]. In 9 of the 23 donors, permission to insert a catheter into the aorta for systemic heparinization before cardiac arrest was not given, which resulted in a prolonged warm ischemic period. The pancreata were preserved using a two-layer method [12–18] or a simple cold storage in UW solution and were transported to our CPC.

Islet isolation was performed according to the Edmonton Protocol, with some modifications [22–29]. Briefly, the pancreas was distended with a cold liberase solution (Liberase HI, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) by a ductal injection. Thereafter, the distended pancreas was cut into several pieces and put into a Ricordi chamber and digested using a closed automated system at 37°C. Shaking of the Ricordi chamber was performed either by hand or using a shaker. The pancreatic digests were collected in a flask on ice and were purified on a Euro-Ficoll discontinuous solution using a COBE 2991 cell processor. When the results of the isolation fulfilled the criteria for fresh islet transplantation in Japan, the islets were immediately transplanted to the recipient.

Our technique of islet transplantation follows the same procedure as in the Edmonton Protocol. The immunosuppression protocol was a triple therapy using sirolimus, tacrolimus, and anti-CD25 antibody. Four patients underwent six islet transplantations. All patients were type 1 diabetic patients (1 male, 3 females) complaining of frequent hypoglycemic unawareness and showing undetectable serum C-peptide levels (<0.03 ng/ml). The patient ages ranged from 16 to 33 years old. Two patients underwent two sequential islet transplantations.

The islet yield was 400–491,040 IEQ (mean 148,511) and the final purity was 1–70% (mean 35.3). The stimulation index of static incubation was 1.38–11.69. Six isolations were used for transplantation because they fulfilled the Japanese criteria (success rate: 26.1%). All