

福岡大学：2例同意取得、登録前適格性検査実施済（適格申請中）

#### ○ドナー情報について

- 前回進捗会議以降のドナー情報は18例目から26例目（心停止：4例 脳死：5例）、うち3例で腓島分離、そのうち2例で移植実施。
- 20例目(13/9/15) 大阪：O型 30歳 脳死（低酸素脳症）  
腓島分離実施、収量は移植実施基準満たさず。（京都大学）
- 22例目(13/10/11) 福井：A+型 66歳 脳死（くも膜下出血）  
腓島分離・腓島移植実施 経過良好。（京都大学）
- 26例目(13/11/22) 埼玉：B+型 41歳 心停止（手術術後に脳死状態）  
腓島分離・移植実施、経過良好（千葉東病院）

#### ○ドネーションに関して共有すべき情報

- 脳死下提供でのバックアップでは、原則ドナー発生地域のコーディネーターや医師がICに向かい、IC取得後の摘出はバックアップ施設が対応する。心停止ドナーはバックアップなし。
- 脳死ドナー1例目は、西日本組織移植ネットワーク（WJTTN）の好意で対応して頂いた。WJTTNの対応地域であっても、他の組織の提供が無い場合には動いてもらえない。
- 脳死ドナー1例目の施設は、以前に組織移植への提供は難しいと組織移植ネットワーク（JTTN）に伝えていたとのことだが、JTTNの中でもその連絡が把握されていなかったようだった。
- 西日本には、腓島移植に対する理解の得られていない病院があるので慎重に対応する。病院の施設利用許可の有無について、東西組織移植ネットワーク（E/WJTTN）で整理し、施設利用許可が得られていない病院には日本臓器移植ネットワーク（JOT）のオプション提示の前に施設長にオプション提示をしてよいかどうかを聞いて頂く。
- JTTNとの打ち合わせを1月に設けるので、徳島大学や長崎大学、信州大学にも参加してもらおう。
- 腓島も腓臓と同時に術前に同意がとれていて腓臓が開腹所見で判断すると言われた場合に腓島チームもオペ室に入りたいところであるが、腓臓チームに対してどこまで周知されているか分からないので、摘出前のミーティングに出席しその場でトラブルにならないようにする。

#### ○プロトコル改訂について

- これまでに問題となっていたと部分を修正。脳死ドナーからの提供フロー若干の変更を厚労省に報告した際、試験名を変更するよう指摘あり（「脳死ドナー及び心停止ドナーからの腓島移植」から「脳死ドナーまたは心停止ドナー」に変更）。

- 変更箇所：
  - タイトルの部分、「および」が「または」に変更
  - クオンティフェロン検査は T-spot 検査に変わってきているため、どちらでも可とする
  - 術後検査で X 線検査を立位だけでなく、臥位も可とする
  - その他、CRC の方が見やすいように表などを追加
  - 研究組織や責任者の変更に伴う記載変更
- 大きな変更や緊急性がある場合を除いて、軽微な変更はメモランダムで対応し、まとまった段階で修正。倫理委員会への報告は年度末を検討。
- 固定したプロトコルの電子媒体を事務局から各施設に送付、その後モニタリングマニュアルをデータセンターから各施設へ送付する際に印刷し同封する。
- 2 回目の移植可能時期を具体的な日付で各施設に連絡する。移植が実施された場合に、TRI より移植実施不可時期について事務局とデータセンター、移植施設に連絡する。各施設では、レシピエント毎に検査時期や検査項目、移植実施不可期間等がわかるようなファイルを作成することも検討する。

## ○症例報告

### 【千葉東病院】

移植日	2013 年 11 月 24 日
ドナー (心停止)	41 歳の女性。BMI は 19.8。摘出チーム到着と同時に心臓停止、カニューレーションできず。WIT15 分、腎摘出の後膵臓を摘出。直前のクレアチニン：2.4mg/dl
摘出・分離	膵重量 67g、ET-Kyoto 液を用いた 2 層法、Ductal injection は ET-Kyoto 液で 100 cc、CIT は 5 時間程度。digestion は 37℃で 10 分以内、digestion volume は 60 cc (遠心無)。比重遠心分離の際、10 本のうち 5 本を回収。収量 446,000IEQ (分離直後)、純度 50%、生存率 95%、stimulation index は 5.99。分離膵島は、室温 (22 度) 12 時間培養。Cell pellet は、分離直後 5 cc、移植前 3 cc。移植前の膵島の状態良好。
レシピエント	48Kg、GAD 抗体が少し高く、術前インスリンは 1 日合計 43 単位。移植時間 25 分、門脈圧は特に上昇せず。
移植結果	c-peptide：術後 5.07ng/ml、Day1 で 0.87ng/ml、Day3 で 0.54ng/ml。血糖値は非常に安定しており、インスリン治療は継続中。
有害事象	術後トランスアミナーゼ 50~60U/L で、ジフルカン®とバルトレックス®を投与。悪寒や吐き気等はない。
コメント	移植直後の c-peptide 上昇は、生着ではなく膵島の破壊の可能性。SUITO index によれば、移植膵島の 30% (normal pancreas の 10 数%) が生着したと推測。今回の移植によるインスリン離脱は困難との見解。

- SUITO index 等の情報を共有するため、計算式を含めて事務局に送付する。

【京都大学】

分離日	2013年9月15日
ドナー (脳死)	O型30歳の女性。CPAが50分以上、低形成腎であったため膵腎同時移植は困難、またCPAが長い等の理由で膵臓移植での受諾施設が無く膵島に連絡。
摘出・分離	第1報は、摘出チーム集合3時間前でミーティングには参加できず。膵臓の状態良好、81g。分離後、膵島自体は良いが、非常に小さい。embeddedも非常に多く、収量は283,000 IEQ。Viabilityも良かったのが、レシピエントの体重が67Kg(A型)と74kg(O型)あり、移植必要量を満たさず移植断念。

移植日	2013年10月13日
ドナー (脳死)	66歳の女性。高齢のため膵臓移植施設が断り続け、その途中で膵島可能性を考慮し、膵島移植班事務局に連絡あり。摘出チームの集合の8時間前の連絡。
摘出・分離	膵臓は少し硬く、72g。慢性膵炎の様な状態で、最初のdigestionで回収した段階で8.5cc弱(遠心無)、純度30%、この段階で移植。分離は3時間程度で終了。stimulation indexは1.3。
レシピエント	53歳男性、67kg。DM歴は30年。
移植結果	血糖値は収束傾向にある。MAGEやLability Index、いずれも下がっている。c-peptideは、翌日が0.21ng/ml、移植後10日目が0.39ng/ml、血糖値が200mg/dl程度でMax。その後c-peptideの値はよくない。分離は問題なく、患者さんの自己抗体が再燃していないか確認予定。血糖値の安定性は得られており、患者さん自身満足はされている。インスリン使用量は、術前1日30後半から40後半(単位)で、術後は30前半くらいまで。
有害事象	ATG投与後4~5時間後から熱発も1日で低下。移植時、門脈圧は殆ど上昇していないが、術後10日頃よりGOT、GPTが3ケタに上昇。抗菌剤(バクタミン®、ミコシスト®、ゾビラックス®)を投与。その後、バクタミン®とゾビラックス®を切ると肝機能改善。後にバクタミン®だけ開始。
コメント	組織量8.5ccで30%の純度であれば、もっとIEQが大きいのではないかと(100%pureの膵島の場合、1ccで400,000~450,000IEQ)。慢性膵炎で膵島が大きくIEQが大きくなった可能性はあるが、実際に見て判断している。組織量の測定は慎重に行うべきである。少し硬い膵臓の場合は判断が難しい。加えてドナーが高齢であれば、さらにその判断は難しく、色々な検査を行って検討した方が良いのではないかと。純度とペレット量を掛け算したものと、実際のカウント量とを鑑みる必要があり、合わない場合にはサンプリングエラーを考え再度カウントし直した方がよい。

## ○2 例の隣臓摘出・分離経験をふまえた提案事項（京都大学より）

- 摘出の際、施設利用許可書の取得に時間がかかるとスムーズに動くことが難しい。そのため、過去に心停止ドナーが出た施設や脳死ドナーが出そうな施設には、前もって施設利用許可書を取得するようにしている。西日本では施設利用許可書を取得できていない施設がある。現在、JTTN で組織使用許可書の取得有無に関するリストを作成し、それを受け取った段階で許可書を頂いていない施設への対応決める。
- 摘出の際に、隣臓も臓器と同様に動くという認識が得られていない場合がある（地域や施設によって対応が異なる）。
- プロトコル中の検査項目の記載で、表に含まれていないものがあり（術後 c-peptide）、データセンターに連絡済（プロトコル訂正済）。
- リンパ球サブセット検査は、夜間休日対応できない場合は、休日明けに測定する。
- 橋渡し研究費から厚生科研費に移行した際の、各施設への分配金額減額の差額支払いについて、追加分の厚労科研費が認められれば支払うことは可能。
- 1月18日、19日開催のJTTNのセミナーに参加頂き、さらにセミナー終了後には各施設実務の方とコーディネーションの問題点を共有する会合を開く。JOTやJTTNからの要望があるようなので、出席するようにする。

## ○各施設 CRC、モニターからの問合せについて

- 京都大学からの術後 c-peptide の検査に関しては、10 番目に記載。
- 試験期間延長に伴う後半部分の CRF を送付予定。
- 移植実施連絡票の送付は、移植前は慌ただしく必ずしも移植前に連絡票を送付することは可能ではないため、移植後に送付して頂いて問題ない。
- リンパ球サブセット検査の夜間休日対応が難しい場合は仕方ないので、休み明けに測定する。
- ATG などを免疫抑制剤投与によりリンパ球数が低下するが「好ましくない変化」ではないので有害事象とはしない（メモランダムで対応予定）。
- 2 回目の移植実施可能時期は、移植後 75 日目の評価が入って以降。具体的な日付示すようにする。
- c-peptide の値が低い場合、今後移植を希望されないのであれば 75 日より前倒して負荷試験を行い、免疫抑制剤を止めることはあるが、今後も移植を希望するのであれば免疫抑制剤は続けた方がよいのではないか。

## ○有害事象の報告について

- 重篤な有害事象でない場合は、症例報告書ベースでの報告となる。有害事象は、CTCAE と JCOG に準じてグレードを判断することになるが、重篤かどうか判断が不明な場合には事務局に問い合わせる。

- 重篤な有害事象はプロトコルに記載されている、事故や死亡、障害に繋がるようなものについてである。重篤な有害事象は、緊急報告の義務があり独立データモニタリング委員会の先生方にも報告する。独立データモニタリング委員の方には、順調な経過の場合でも適宜報告しておく。

## ○コーディネーションの問題について

### 【JTTN からの確認事項】

- 脳死ドナー情報は、髙島の適応判定をすぐに行う必要があるため JOT から直接髙島移植班事務局に情報が入る。新しいフロー図を JOT でも作成して頂き、既に各施設へ配布済。
- JOT 連絡の中心は東京本部が対応し、その後現地本部に渡す。
- コーディネーターの雇用に関する予算を来年度厚労科研費の予算にあげて、認められた場合には移植学会や JTTN、JOT の HP に掲載して頂く。
- コーディネーションについて理解するため 1 月の JTTN のセミナーに参加する。長崎大学や徳島大学、信州大学にも参加して頂く。セミナー終了後、これまでの提供での問題点を共有する。
- 脳死ドナーのバックアップの際の IC 取得は、原則ドナー発生地域が担当する。
- 摘出の際、閉腹や手術室の清掃を手伝ったりできる人数で向かう。
- 閉腹のセット（機械）は臓器チームと混在し取り間違える確立が高くなる。髙島でも準備すべきか、JOT に確認する。
- ゴミの取り扱い、機械を広げるタイミングなど、予め JOT のコーディネーターに対応を確認すべき項目をリストとしてまとめた方がよいのではないか。
- JOT に複写を依頼するものは、臓器提供に関する問診票、臓器摘出承諾書、DONOR CHART 1~10、ドナー検査依頼書（HLA、感染症検査）。基本的には E/WJTTN に合わせるが、臓器摘出のスケジュール、脳死下臓器提供時間経過確認表、髙島も臓器に追記する形で使用できるのであれば、摘出チーム派遣リストについても複写可能か問い合わせる。組織側で作成する摘出チーム派遣リストの様式を使用するのであれば必要なし。
- 症例毎の細かい問題点を共有する場を設ける（1 月の会議で共有）。また、コーディネーションを担当する医師は、承諾書書式の書き方、現場でのマナー等を再確認する。
- 年齢、性別、死亡に至る原因、IC 可能なタイミング等の情報の伝達がうまくいくよう注意する。
- ドナー情報に対する返事は基本的に 10 分以内を目指す。
- 医師がコーディネーションを行った場合でも、情報共有という意味で第 1 報の受領からの問題点を、ドナー発生地域に関わらず JTTN に報告する。報告の様式をある程度作成し、事務局と JTTN でどの程度共有するのかを決める。

#### ○厚生科研の追加申請について

- 11月末に、厚労科研追加申請のための書類を作成し提出し、1000万円を追加で頂けるように申請をしている。これは、今後3~4件睥島分離を行い、そのうち2件程度が移植に至るとの考えに基づく。12月18日以降に審議予定で、結果は年末から年明けにかけて、になると可能性。
- 追加で頂ければ、これまでの分離・移植費用で不足した分についても支払可能になる見込み。了承の書類が届いた段階で追加分の研究費を使用することが可能。それまでは、企業或いは施設からの研究費での支払いは可能であるため、何処から拠出するか考えながら準備をする必要がある。

#### ○26年度の厚労科研費の予算申請について

- 26年度予算申請については、内容に大きな変更はないが金額を上げてもらえるように申請予定。5800万円を申請予定だが、減額の場合にはその時点で再度組みなおす。移植は合計10回を予定しており、1回目の移植が7回、2回目、3回目の移植が3回くらいと考えて計算。2回目の移植の場合、ATGからシムレクト（提供薬剤）になり費用が安くなる。
- もう1名コーディネーターを雇用できるようにし、ブタを用いた動物実験を各施設1~2回実施できるように申請する。
- web会議の活用を検討し、会議費用を少し削って必ドナー情報の対応の際に旅費が使えるようにする。

#### ○データセンターからの報告

- モニタリングに関するマニュアル（手順の詳細を記載）に、移植後の手順を記載したものを作成している。主任研究者押印の後、事務局よりPDFで配布される。その後、データセンターより印刷したものを配布予定。モニターにお渡し頂き、移植の際のモニタリングの手順をご確認頂くようにする。
- モニターの研修会は、月に1回モニタリング全般に関しての講義行われており、福島県立医大、京都大学、千葉東病院等から参加して頂いている。3月に1年間の修了書をお渡しする予定。来年度以降も、情報共有を含めて継続して皆さんに集まって頂き議論できる場を設けようと計画している。
- 今後モニタリングは通常の治験以外でも必須になってくるのではないかと考えており、その際の基礎の部分トレーニングすることを目的として研修会を行っている。

#### ○HbA1c測定キットについて

- HbA1c の測定キット販売終了となるが、これまで現場で測って頂けているため今後の購入予定なし。

○次回開催予定

3月6日（木）17時から、名古屋駅前にて開催予定。

無断で転載することを禁ず。

発行

(公財) 先端医療振興財団

臨床研究情報センター

〒650-0047 神戸市中央区港島南町 1-5-4

TEL: 078-303-9093、FAX: 078-303-9094

URL: <http://www.tri-kobe.org>



## II. 分担研究報告

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

重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する  
脳死および心停止ドナーからの膵島移植

研究分担者 後藤昌史 東北大学未来科学技術共同研究センター 教授

### 研究要旨

本臨床試験に登録済み症例の適格性確認、脳死ドナーからのハーベスト体制の新規ルール構築、膵島分離作業のシミュレーションを実施したが、臓器提供ドナーが出現せず、膵島分離や膵島移植を実施することはできなかった。

データセンター業務として、プロトコル改訂に伴う支援、データベース構築、症例登録（登録前適格性確認）、3ヶ月毎の症例適格性確認、移植実施の手続き、症例報告書受領確認、進捗管理、中央モニタリング、施設モニタリング実施支援などを行った。

#### A. 研究目的

多施設共同臨床試験を実施するための患者登録作業、症例適格性確認、脳死ドナーからのハーベスト体制の新規ルール構築、膵島分離作業のシミュレーションを実施し、ドナーが出現したら新規免疫抑制プロトコルを使用し膵島移植を実施する。

さらに、データ管理の観点からの研究者へ試験実施にあたる支援（検査時期のアラートやプロトコル改訂時確認、症例の適格性確認等）とデータの適切な品質管理を目的としたデータ管理と統計解析を主とした研究支援を行う。

また、本試験においては施設モニタリング（直接閲覧含む）も実施しているため、適切な施設モニタリング実施のための支援も実施する。モニタリングを継続的に実施するにあたり、モニタリングの手順や実施体制の改善に努め、モニタリング担当者の教育や情報共有等にも重き

を置く。

#### B. 研究方法

プロトコルに従い、各登録患者の症例適格性確認を登録後3ヶ月毎に実施した。また、本研究期間中に脳死ドナーの活用が厚労省先進医療会議にて承認されたため、それに対応できるようにハーベスト体制の構築を行い、またドナー出現時に備えて膵島分離のシミュレーションを実施した。

「薬事法」、「臨床研究に関する倫理指針」、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係わる届け出等の取り扱いについて」、「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」などの関連法規や関連指針、各種関連資料を参考とし、当該臨床試験におけるデータセンター業務の検討を行い実施した。

また、施設モニタリング実施支援に関しては、限られたリソースの中でモニタリングを適切に行うことができるような支援体制及び教育、打ち合わせを検討し実施した。

(倫理面への配慮)

本試験が先進医療(旧：高度医療)下で実施されていることから、プロトコル改訂にあたっては、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係わる届け出等の取り扱いについて」などの関連指針や関連法規を遵守する内容となるように留意した。

施設モニタリング実施支援については「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」に準拠したモニタリングとなるような支援をした。なお、先進医療の制度改正(「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取り扱いについて」(通知：平成24年7月31日付医政発0731第2号、薬食発0731第2号、保発0731第7号、一部改正：平成25年11月29日付医政発1129第25号、薬食発1129第1号、保発1129第2号))に伴い、より施設モニタリングを強化していく必要があるため、モニタリング担当者の教育にも視野を広げた。また適切にモニタリングが実施されているかを主任研究者の指示のもと調査した。

### C. 研究結果

本研究期間中に、新たに試験登録を希望する患者が二名現れたが、適格基準に

合致しないため登録には至らなかった。脳死ドナーからのハーベスト体制の構築や腓島分離のシミュレーションは予定通り実施したが、本研究期間中にはドナーが出現しなかったため、腓島分離や腓島移植を実施することはなかった。本研究期間中のH26年1月に開催された日本組織移植学会が主催する講習会に参加し、腓島移植におけるインフォームドコンセントの取り方について習得した。

また、データセンターにおいては以下の業務を遂行した。

#### (1). プロトコル、症例報告書改訂

プロトコル改訂に伴い、改訂プロトコルのデータ管理の面及び統計的側面において確認作業を行った。併せて、プロトコル改訂に対応させるため症例報告書の改訂も行った。

#### (2). 試験運用

##### ・ 症例登録

登録票のみではなく、「登録前調査症例報告書」のデータも確認し、適格性を判定した。

##### ・ 登録後適格性確認

一次症例登録後、初回腓島移植(2次症例登録)までの期間、3ヶ月毎に登録症例の適格性確認を行った。また、確実に適格性確認が実施できるよう、適格性確認時期をメールにて担当医師に事前連絡した。必要な施設においては適格性調査時期の一覧を送付するなど、適切な適格性確認のために施設ごとに柔軟な対応を実施した。

- ・移植時適格性確認

移植実施時にデータセンターに送付される「移植実施連絡票」より、移植時の適格性を確認し、また移植症例、移植実施情報等も管理も行った。

- ・進捗管理

内部用に施設、被験者識別番号、CRF等受領日、問い合わせ発行・受領日等をリストにし各施設の登録状況の進捗管理、参加登録状況の把握などを行っている。月に1回、症例登録状況を主任研究者等に報告した。

適格性調査結果に関しては、担当医師だけではなく本臨床試験の事務局、プロジェクトマネージャーとも共有した。

- ・中央モニタリング（原則年2回）

中央モニタリング計画書に基づき、実施施設より回収した登録票、症例報告書等より登録状況（施設登録、症例登録）、データ収集及びデータクリーニングの進捗状況、適格性の検討、進捗状況、研究計画書からの逸脱状況、安全性に係る情報等の項目を確認した。

- ・データ収集・クリーニング

受領した症例報告書に対し、チェックリストによるデータ確認を行い、必要に応じDCF (Data Clarification Form)などを作成した。

### (3).施設モニタリング実施状況確認

主任研究者の指示のもと、モニタリング実施体制の改善やモニター教育の体制整備等を検討するために、各施設で保管

しているモニタリング関連文書（コピー）を収集し、本臨床試験におけるモニタリング実施状況を確認した。確認後、問題点や改善点を洗い出し、主任研究者及びデータセンターとしての対応案を提示した。

### (4).モニタリング担当者に対する対応

- ・モニタリング担当者打ち合わせを企画、実施

移植が実施されたことにより、移植実施施設のモニタリング担当者からの疑義事項、主任研究者による判断、その他も含めての情報共有を目的とした。

- ・モニタリングに関する教育

モニタリング担当者に対して同一のモニタリングに関する研修会等に参加することを推奨するなど、教育環境を提供した。

- ・モニタリング担当者とは本臨床試験事務局との窓口対応

施設のモニタリング担当者とのやりとりがあり、また、本臨床試験事務局ともやりとりがあるため、両者の窓口となり円滑な対応ができるよう努めた。対応内容については、他施設の責任/分担医師、及びモニタリング担当者等にも共有できるよう対応した。

- ・モニタリングに関するマニュアルの改訂

主任研究者及びモニタリング担当者に対する支援として、モニタリングに関するマニュアルの改訂作業を行った。特に

移植実施の点について詳細な手順を定める内容とした。

#### D. 考察

本年度の本研究活動および各関係機関の協力により、ようやく世界標準である脳死ドナーの一部が本臨床試験にも使用できるようになり、実際本年度は他の研究分担機関において二例の臨床膵島移植が実施された。脳死ドナーの活用に伴い、今後、膵島分離および膵島移植を実施する機会が増えることが見込まれるが、登録患者数がまだ十分ではないため、全ての血液型に対応できない状況である。数少ない提供臓器を有効に活用させて頂くためには、臓器提供の啓蒙活動を推進すると共に、登録患者の数も増やし、ドナーの全ての血液型に各分担施設がしっかり対応できる体制を構築することが重要であると考えられた。

データセンターにおいては、実際に移植が行われ、多くのデータの収集及び管理が必要となり、また、適切な時期のデータを収集できるような支援も必要であるとする。そのため、試験の進捗状況などを常に把握し、より確実なデータ収集・データ管理が実施できるようプロセスのチェックと改善を続けていく必要がある。

施設モニタリング実施状況については、より効率よく、適切なモニタリングの実施となるよう引き続き実施状況確認、及び具体的な改善を実施していく。また、モニタリング担当者との連携も円滑に進められるよう配慮し、本臨床試験のデータの品質管理体制を強化していく必要がある。

ある。

#### E. 結論

新規登録希望患者の適格性検査、登録済み症例の適格性確認、ハーベスト体制の構築、膵島分離作業のシミュレーションを実施したが、当施設においては臓器提供ドナーが出現せず、膵島分離や膵島移植を実施することはできなかった。

データセンターにおいては、本臨床試験におけるデータ管理業務として、プロトコル改訂支援、データ管理、患者の適格性確認・症例登録、一次症例登録後・移植時の適格性確認及びアラートシステムによる適格性確認支援、進捗管理、中央モニタリング、モニタリングに関する対応等を実施した。

また、適切な施設モニタリング実施のための支援として、文書による施設モニタリング実施状況の確認及び改善点の洗い出しを行った。併せて、モニタリング担当者との情報共有のための打ち合わせ実施、モニタリング実施時に必要となるマニュアルの改訂作業を実施した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1). Nishimura R, Nishioka S, Fujisawa I, Shiku H, Shimada M, Sekiguchi S, Fujimori K, Ushiyama A, Matsue T, Ohuchi N, Satomi S, Goto M. Tacrolimus inhibits the revascularization of isolated pancreatic islets. *PLOS ONE* 8(4):

- e56799, 2013
- (2). Ohbayashi N, Matsumoto T, Shima H, Goto M, Watanabe K, Yamano A, Kato Y, Igarashi K, Yamagata Y, Murayama K. Solution structure of clostridial collagenase H and its calcium-dependent global conformation change. *Biophysical Journal* 104: 1538-1545, 2013
  - (3). Sakata N, Goto M, Motoi F, Hayashi H, Nakagawa K, Mizuma M, Yamaya H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Sawada S, Ottomo S, Okada T, Fukase K, Yoshida H, Ito T, Hirota M, Ishigaki Y, Sekiguchi S, Rikiyama T, Katayose Y, Fujimori K, Egawa S, Shimosegawa T, Katagiri H, Satomi S, Unno M. Clinical Experiences in the Treatment of Pancreatic Arteriovenous Malformation by Total Pancreatectomy with Islet Auto-transplantation. *Transplantation* 96(5): e38-e40, 2013
  - (4). Nishimura R, Ushiyama A, Sekiguchi S, Fujimori K, Ohuchi N, Satomi S, Goto M. Effects of glucagon-like Peptide 1 analogue on the early phase of revascularization of transplanted pancreatic islets in a subcutaneous site. *Transplantation Proceedings* 45(5): 1892-1894, 2013
  - (5). Asami K, Inagaki A, Imura T, Sekiguchi S, Fujimori K, Masutani H, Yodoi J, Satomi S, Ohuchi N, Goto M. Thioredoxin-1 attenuates early graft loss after intraportal islet transplantation in mice. *PLOS ONE* 8 (8):e70259, 2013
  - (6). Fujio A, Murayama K, Yamagata Y, Watanabe K, Imura T, Inagaki A, Ohbayashi N, Shima H, Sekiguchi S, Fujimori K, Igarashi K, Ohuchi N, Satomi S, Goto M. Collagenase H is crucial for isolation of rat pancreatic islets. *Cell Transplantation* 2013 Jun 13 (Epub ahead of print)
  - (7). Miyagawa S, Maeda A, Kawamura T, Ueno T, Usui N, Kondo S, Matsumoto S, Okitsu T, Goto M, Nagashima H. A comparison of the main structures of N-glycans of porcine islets with those from humans. *Glycobiology* 24(2): 125-138, 2014
  - (8). Jimbo T, Inagaki A, Imura T, Sekiguchi S, Nakamura Y, Fujimori K, Miyagawa J, Ohuchi N, Satomi S, Goto M. A novel resting strategy for improving islet engraftment in the liver. *Transplantation* 97(3):280-286, 2014
2. 学会発表
- (1). 後藤昌史. 膵島移植の現状と将来. 第44回日本膵臓学会 招待講演 2013.7.25-26 仙台
  - (2). 後藤昌史, 山形洋平, 村山和隆, 渡邊君子, 前田 浩, 稲垣明子, 五十嵐康宏, 藤森啓成, 中川香奈子, 猪村武弘, 里見 進. 安全で高性能な膵島分離用酵素剤の開発. 第49回日本移植学会総会 2013.9.5-7 京都
  - (3). Goto M, Yamagata Y, Murayama K, Watanabe K, Imura T, Igarashi Y, Inagaki A, Yamaya H, Fujimori K, Satomi S. Distinct Role of Collagenase Subtypes in the Isolation of Large Animal Pancreatic Islets. The 14th World congress of International pancreas and

islet transplantation association 2013.  
9.24-27 Monterey, CA, USA

(4). Fujio A, Murayama K, Yamagata Y, Wayanabe K, Imura T, Inagaki A, Ohbayashi N, Shima H, Sekiguchi S, Fujimori K, Igarashi K, Ohuchi N, Satomi S, Goto M. Collagenase H is Crucial for Isolation of Rat Pancreatic Islets. The 14th World congress of International pancreas and islet transplantation association 2013.9.24-27 Monterey, CA, USA

(5). Yoshida S, Yamagata Y, Murayama K, Watanabe K, Imura T, Igarashi Y, Inagaki A, Fujimori K, Ohuchi N, Satomi S, Goto M. The Influence of Collagen- III Expression on the Efficiency of Cell Isolation by Collagenase H. The 14th World congress of International pancreas and islet transplantation association 2013.9.24-27 Monterey, CA, USA

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

本研究に該当するものはなし

##### 2. 実用新案登録

本研究に該当するものはなし

##### 3. その他

本研究に該当するものはなし

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

重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する  
脳死および心停止ドナーからの膵島移植

研究分担者 坪 尚武 国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター 部長

研究要旨

本プロトコールにのっとり、膵島移植再開後 2 例目となる膵島移植(心停止ドナー下では再開後 1 例目の膵島移植)を実施した。WIT：15 分、二層法にて保存運搬し、膵島収量：446,000IEQ、純度：50%、であった。移植によりインスリン離脱はできなかったが、必要インスリン量を減らし、低血糖発作がほとんど消失させることができ、十分に良好な結果を得ることができた。心停止ドナー下の膵島移植であっても、本プロトコールにより十分良好な膵島移植を可能にすることができると考えられた。

A. 研究目的

2004 年、わが国において初めて膵島移植が行われて以来、1 型糖尿病の根本治療として注目を集めてきた。2007 年の BSE 問題により、中断を余儀なくされていたが、2012 年 6 月より、高度先進医療として再開され、本邦における膵島移植に期待が高まっている。今回、再開後 2 例目の膵島移植(心停止ドナー下では 1 例目)を施行したので、その結果について検討をし、報告を行う。

B. 研究方法

ドナーは、40 歳代、女性。原疾患はくも膜下出血であった。WIT は 15 分で二層法にて保存運搬し、当院施設内の細胞調整センターにて膵島分離を行った。膵島収量は、446,000IEQ、純度は 50%であった。レシピエントは、40 歳代女性。25 歳発症の 1 型糖尿病であり、入院時 HbA1C は 9.2%(NGSP)、一日 40U のインスリン療法を必要とし、2-3 日に 1 回の割合で低血

糖発作があった。膵島移植は血管造影室で局麻下に行い、分離した膵島は 20 分かけて経門脈的に肝臓に移植した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「日本移植学会倫理指針」(日本移植学会)、「(臓器の移植に関する法律)の運用に関する指針」(厚労省保健医療局長通知)、「臨床研究に関する倫理指針」(厚労省)にのっとり適切に実施した。

C. 研究結果

血中 C-ペプチド値は、移植前には検出されなかったが、移植直後に 5.07ng/ml、第一病日に 0.87ng/ml と検出され、移植膵島からのインスリン分泌を認めることができた。さらに、使用インスリン量も一日 20U 程度に減量可能となった。また、移植後の合併症もなく、第 16 病日に退院となった。現在、外来通院にて経過を診ているが、血糖値は安定し、C-ペプチド値も 0.78ng/ml とインスリンの分泌を認め、



頻回にあった低血糖発作も消失した。

#### D. 考察

今回の膵島移植は、心停止ドナーから提供された膵臓から膵島を分離して行ったが、分離膵島の数、純度とも十分なものであった。1回の膵島移植のみでは、残念ながらインスリン離脱とはならなかったものの、必要インスリン量の減量に成功し、何よりも頻回にあった低血糖発作を消失させることができたのは、レシピエントにとって何よりの成果であった。追加の膵島移植を行うことにより、インスリン離脱の可能性を期待できる結果であると思われた。また、心停止ドナー下という、条件の良いとはいえないドナーから提供された膵島でも、本プロトコルで移植を行うことにより、十分に良い移植成績が得られると考えられた。

#### E. 結論

心停止ドナーより提供された膵島において、本プロトコルによる膵島移植を実施することにより、良好な移植成績が得られると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Maruyama M, Kenmochi T, Akutsu N, Otsuki K, Ito T, Matsumoto I, Asano T. A review of autologous islet transplantation. *Cell Medicine* 5:59-62, 2013.

- (2) 丸山通広, 剣持 敬, 伊藤泰平, 坪尚武, 浅野武秀. 膵・膵島移植における免疫抑制療法. *Organ Biology* 20:218-221, 2013.

##### 2. 学会発表

- (1) 坪尚武, 西郷健一, 長谷川正行, 丸山通広, 大月和宣, 青山博道, 松本育子, 野口洋文, 浅野武秀. 再開後初めての心停止ドナー下膵島移植の1例. 第41回日本膵・膵島移植研究会 2014.3.8 名古屋
- (2) 野口洋文, 齊藤一誠, 片岡仁美, 渡部昌実, 野口寧文, 西郷健一, 長谷川正行, 丸山通広, 大月和宣, 青山博道, 松本育子, 浅野武秀, 坪尚武. iPS細胞作製技術を応用した膵幹細胞の人工的作成. 第41回日本膵・膵島移植研究会 2014.3.8 名古屋
- (3) 大月和宣, 坪尚武, 丸山通広, 西郷健一, 長谷川正行, 青山博道, 松本育子, 浅野武秀, 剣持 敬, 伊藤泰平, 吉川京燦, 古川高子, 脇坂秀克, 佐賀恒夫, 内野福生. 千葉東病院での膵移植・膵島移植におけるPETを用いた臨床および研究の現況. PETサマーセミナー2013 2013.8.23-25 金沢

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

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

重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する  
脳死および心停止ドナーからの膵島移植

研究分担者 上本伸二 京都大学 肝胆膵・移植外科 教授

### 研究要旨

心停止後に提供された膵臓から分離した膵島をインスリン依存状態糖尿病患者に移植する膵島移植療法において、移植片に対する免疫反応を制御する新規免疫抑制療法の臨床効果及び安全性の評価のため、多施設共同臨床試験を平成 24 年 6 月より開始した。平成 25 年 4 月からは脳死ドナー膵も用いることが出来るようになり、当施設では同年 9 月に 1 回目の脳死ドナーを用いた膵島分離を行った。しかし、十分な膵島収量が得られず、移植には至らなかった。10 月には 2 回目の膵島分離を行い移植基準を満たしたため、本邦初の脳死ドナー膵島移植を実施した。これが本臨床試験登録第 1 例目となった。

HLA 抗体が存在する場合には、移植膵島が短時間で破壊され機能不全となるため、移植の適合判定のために HLA 抗体のスクリーニングと特異性同定が必須である。当施設が Luminex 法による高感度検査を担当し、実施している。

本臨床試験で導入に使用するウサギ抗ヒト胸腺細胞グロブリン（rATG）は強力な免疫抑制効果があり、EB ウイルスを再活性化することによってまれに移植後リンパ増殖疾患（post-transplant lymphoproliferative disorder : PTLD）の原因となる。そこで、PTLD の発症を回避する目的で、膵島移植後の EB ウイルスのコピー数のモニタリングを行う。当施設では、全施設の移植患者の EB ウイルス検査を担当する。

#### A. 研究目的

脳死及び心停止後に提供された膵臓から分離した膵島を、血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病患者に移植する膵島移植療法において、同種性膵島移植片に対する免疫反応を制御する新規免疫抑制療法の臨床効果及び安全性の評価のため、多施設共同臨床試験を実施する。

#### B. 研究方法

##### ①臨床膵島移植の開始

血糖不安定性を持つ重症インスリン依存状態糖尿病に対して、新規免疫抑制療法による膵島移植を複数回（3 回まで）実施する。初回移植では導入時に抗胸腺細胞グロブリン（二回目以降はバシリキシマブ）、維持にタクロリムス（またはグラセプター）あるいはネオーラル、および

ミコフェノール酸モフェチルを用いる。各回導入時には抗 TNF $\alpha$  抗体も投与する。また、腎移植後の膵島移植例では維持療法は変更せず、導入療法のみを追加する。

## ②HLA 抗体検査

輸血、妊娠などの既往のため、HLA 抗体が存在する場合には、移植膵島が短時間で破壊され機能不全となることが知られている。このため、移植の適合判定のために、ルミネックス法などの高感度検査法を用いた HLA 抗体のスクリーニングと特異性同定が必須となっている。

また、移植後の HLA 抗体の出現は、移植臓器の機能維持と関連することが腎移植において指摘されており、膵島移植における HLA 抗体の出現と移植膵島の機能維持についても、移植膵島の予後を予測することに貢献することが予想される。そのため、移植希望患者の膵島移植前 HLA 抗体スクリーニングと移植後の HLA 抗体の経時的なモニタリングを行う。

京都大学で、全施設の患者の Luminex 法による HLA 抗体検査を行う。

## ③EB ウイルスモニタリング

このたびの臨床試験での新しい免疫抑制療法では導入にウサギ抗ヒト胸腺細胞グロブリン (rATG) を使用する。rATG には強力な免疫抑制効果があることが知られており、EB ウイルスを再活性化することによってまれに移植後リンパ増殖疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorder : PTLD) の原因となることが知られている。また、造血幹細胞移植においては、rATG 使用後にリアルタイム

PCR 法による血中 EB ウイルス量の経時的なモニタリングを行い、コピー数の増加を認めた時点で B 細胞特異的なモノクローナル抗体製剤 (リツキシマブ) を投与することによって PTLD の発症が予防できるとの知見がある。PTLD の発症を回避する目的で、膵島移植後の EB ウイルスのコピー数のモニタリングを行う。

京都大学で、全施設の移植患者の EB ウイルス検査を行う。

### (倫理面への配慮)

ヒトを対象とする全ての医学研究が準拠すべき「世界医師会ヘルシンキ宣言」

(1964 年第 18 回世界医師会ヘルシンキ総会で起草、2008 年 10 月第 59 回ソウル総会で最新改訂)、「臨床研究に関する倫理指針」、「高度医療に係る申請等の取り扱い及び実施上の留意事項について」(平成 21 年 3 月 31 日付医政発 0331021 号厚生労働省医政局通知) を遵守し、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP) (平成 21 年 3 月 31 日厚生労働省令第 68 号) の内容を準用して施行する。

作成した説明文書・同意文書および同意撤回文書は、臨床試験開始前に自施設臨床試験審査委員会 (以下 IRB と略す) に提出し、承認を得ている。臨床試験責任医師または分担医師は、被験者が臨床試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、臨床試験への参加について自由意思による同意を本人から文書として得る。文書による同意を得る際には、説明医師ならびに被験者が説明文書の内容を十分理解した上で、同意文書に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。

臨床試験責任医師または分担医師は、記名捺印または署名した同意文書の写しを説明文書と共に被験者に交付し、同意文書原本は説明文書と共にカルテに添付して当該医療機関で保管する。

臨床研究に係わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をばらう。臨床試験責任医師および臨床試験分担医師は、症例登録票および症例報告書等を当該機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。

### C. 研究結果

#### ①臨床膵島移植の開始

膵島移植の臨床試験実施について当局より承認が得られ、平成 24 年 6 月より臨床試験開始、平成 25 年 4 月からは脳死ドナー膵も用いることが出来るようになった。

京都大学は、平成 23 年 6 月に東北大学のデータセンターでの施設登録が終了し、その後 2 名の患者が 1 次登録された。

平成 25 年 9 月 15 日に膵島移植のための脳死ドナーからの膵臓提供があり膵島分離を行った。ドナーは、30 才女性で死因は低酸素脳症。膵臓重量：81g、膵島収量：238,000 IE、バイアビリティ：97.5%、純度：40%、組織量：8.5ml であった (Fig. 1)。膵島収量が移植基準を満たさず、移植実施には至らなかった。

平成 25 年 10 月 12 日に 2 回目の脳死ドナーを用いた膵島分離を行った。ドナーは、66 才女性で死因はくも膜下出血。膵臓重量：72g、膵島収量：352,700 IE、バイアビリティ：95%、純度：30%、組

織量：8.5ml であった。分離膵島は移植基準を全て満たしており (Fig. 2)、本邦初の脳死ドナー膵島移植を実施した。レシピエントは糖尿病歴 30 年の 53 才男性。移植後に内因性のインスリン分泌が確認され、血糖の安定性を示す M 値は改善した (Fig.3)。その他の血糖安定性の指標 MAGE、LI についても、それぞれ 148 から 127、382 から 239 へと改善が認められた。

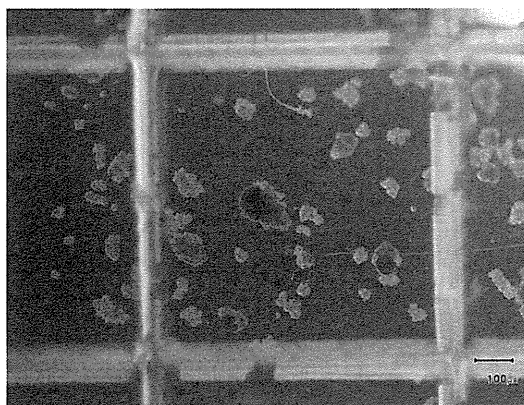


Fig. 1. 分離膵島 (2013/9/15)

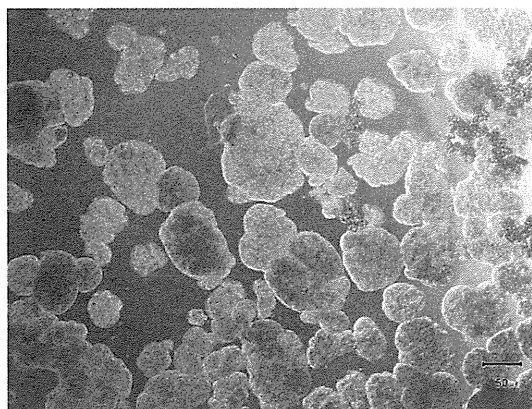


Fig. 2. 分離膵島 (2013/10/12)