

「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行う。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る。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する。

C. 研究結果

C-1. プロトコール、症例報告書改訂

プロトコール改訂に伴い、改訂プロトコー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、プロトコール改訂に対応させるため症例報告書の改訂も行った。

C-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。

症例登録番号：05-03,05-04

登録日：2014/12/26

・ 登録後適格性確認

一次症例登録後、初回脾胃移植（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。

症例登録番号：05-01

確認日：2014/11/16

・ 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（月末）、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。

定期開催される進捗会議に参加した。

第 27 回進捗会議 2014 年 6 月 3 日

第 28 回進捗会議 2014 年 9 月 9 日

第 29 回進捗会議 2014 年 11 月 25 日

第 30 回進捗会議 2015 年 1 月 27 日

・ 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。

DCF : 計 18 件

C-3. 施設モニタリング実施状況確認 (2014年4~5月に実施)

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。

C-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からの試験に関する問い合わせの対応を行った。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。

2014年5月21日~23日 モニター集中研修会(第1クール)

2014年7月28日~30日 モニター集中研修会(第2クール)

2014年6月23日 平成26年度第1回モニター研修会

2014年8月25日 平成26年度第2回モ

ニター研修会

2014年10月27日 平成26年度第3回モニター研修会

2014年10月27日 平成26年度第4回モニター研修会

2014年11月25日 平成26年度第5回モニター研修会

2014年12月22日 平成26年度第6回モニター研修会

2015年1月26日 平成26年度第7回モニター研修会

2015年2月23日 平成26年度第8回モニター研修会

2015年3月23日 平成26年度第9回モニター研修会

2014年9月20日~21日 日本臨床試験学会共催モニタリング研修(第1クール)

2014年10月25日~26日 日本臨床試験学会共催モニタリング研修(第2クール)

2015年1月24日~25日 日本臨床試験学会共催モニタリング研修(第3クール)

・モニタリング担当者と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。

D. 考察

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考えます。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。

E. 結論

本臨床試験におけるデータ管理業務として、プロトコール改訂支援、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。

スケジュール通りの検査が行われるよう、データセンターからの検査時期アラートのタイミングを増やした。

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やモニター研修会参加者の報告を主任研究者に行った。

G. 研究発表

学会発表

日本臨床試験研究会 第5回学術集会総会 (2014年3月14日・15日)

演題名：研究者主導臨床研究における品

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

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
Anazawa T, Saito T, Goto M, Kenmochi T, Uemoto S, Itoh T, Yasunami Y, Kenjo A, Kimura T, Ise K, Tsuchiya T, Gotoh M	Long-term outcomes of clinical transplantation of pancreatic islets with uncontrolled donors after cardiac death: a multicenter experience in Japan.	Transplantation Proceedings	46(6)	1980-1984	2014
後藤満一, 穴澤貴行	わが国の膵島移植の現状と課題.	Diabetes Journal : 糖尿病と代謝	42(4)	147-152	2014
穴澤貴行, 見城 明, 木村 隆, 芳賀淳一郎, 佐藤直哉, 伊勢一哉, 清水裕史, 齋藤拓朗, 後藤満一.	膵島移植.	消化器外科	102(10)	1259-1266	2014
穴澤貴行, 後藤満一.	膵島移植.	診断と治療	37(8)	1543-1548	2014
穴澤貴行, 後藤満一.	膵島移植症例登録報告(2014).	移植	49(2-3)	292-297	2014
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
Miyazawa K, Miyagi S, Maida K, Murakami K, Fujio A, Kashiwadate T, Nakanishi W, Hara Y, Nakanishi C, Yamaya H, Kawagishi N, Goto M, Ohuchi N.	Edaravone, a free radical scavenger, improves the graft viability on liver transplantation from non- heart-beating donors in pigs .	Trans plant Proc	46(4)	1090-1094	2014

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
Yoshida S, Yamagata Y, Murayama K, Watanabe K, Imura T, Igarashi Y, Inagaki A, Fujimori K, Ohashi K, Ohuchi N, Satomi S, Goto M.	The influence of collagen-III expression on the efficiency of cell isolation with the use of collagenase H.	Transplant Proc	46(6)	1942-1944	2014
Ohtsuki K, Akutsu N, Maruyama M, Saigo K, Hasegawa M, Aoyama H, Matsumoto I, Asano T, Ito T, Kenmochi T.	Three-Dimensional Computed Tomographic Volumetric Changes in Pancreas before and after Living Donor Surgery for Pancreas Transplantation: Effect of Volume on Glucose Metabolism.	Transplant Proc.	46(3)	963-966	2014
Tomimaru Y, Ito T, Kawamoto K, Hama N, Wada H, Kobayashi S, Eguchi H, Tanemura M, Mori M, Doki Y, Nagano H.	Clinical outcome of pancreas transplantation from marginal donors in Japan.	Transplant Proc.	46(3)	954-957	2014
川本弘一, 今野雅允, 石井秀始, 富丸慶人, 濱直樹, 和田浩志, 小林省吾, 江口英利, 種村匡弘, 伊藤壽記, 土岐祐一郎, 森正樹, 永野浩昭.	脂肪由来間葉系幹細胞を用いた細胞療法濱直樹, 和田浩志, 小林省吾, 江口英利, 種村匡弘, 伊藤壽記, 土岐祐一郎, 森正樹, 永野浩昭.	Organ Biology	21(2)	215-220	2014
Itoh T, Nitta T, Nishinakamura H, Kojima D, Mera T, Ono J, Kodama S, Yasunami Y	HMGB1-mediated early loss of transplanted islets is prevented by anti-IL-6R antibody in mice.	Pancreas	44	166-171	2015

IV. 研究成果の刊行物・別刷



Long-Term Outcomes of Clinical Transplantation of Pancreatic Islets With Uncontrolled Donors After Cardiac Death: A Multicenter Experience in Japan

T. Anazawa^{a,*}, T. Saito^a, M. Goto^b, T. Kenmochi^c, S. Uemoto^d, T. Itoh^e, Y. Yasunami^f, A. Kenjo^a, T. Kimura^a, K. Ise^a, T. Tsuchiya^a, and M. Gotoh^a

^aDepartment of Regenerative Surgery, Japan Islet Transplant Registry, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan; ^bDivision of Advanced Surgical Science and Technology, Tohoku University, Sendai, Japan; ^cDepartment of Transplant Surgery, Fujita Health University, School of Medicine, Toyoake, Japan; ^dDivision of Hepato-Biliary-Pancreatic and Transplant Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan; ^eComplementary and Alternative Medicine, Gastroenterologic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan; ^fDepartment of Regenerative Medicine and Transplantation, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

ABSTRACT

Background. Pancreatic islet transplantation has emerged as an effective treatment for type 1 diabetes mellitus, but its use is limited due to an insufficient supply of cadaveric pancreata. In Japan, uncontrolled donors after cardiac death (DCD) are not deemed to be suitable for whole-organ pancreatic transplantation, and can provide a source of pancreas for islet transplantation. However, the long-term outcomes and utility of uncontrolled DCD in the clinical setting remain controversial. Here, we summarize the long-term outcomes of islet transplantation employing uncontrolled DCD as reported to the Japan Islet Transplantation Registry.

Methods. Sixty-four isolations and 34 transplantations of pancreatic islets were conducted in 18 subjects with type 1 diabetes mellitus under the cover of immunosuppression with basiliximab, sirolimus, and tacrolimus. All donors were uncontrolled DCD at the time of harvesting. The mean follow-up time was 76 months.

Results. Of the 18 recipients, 8, 4, and 6 recipients received 1, 2, and 3 islet infusions, respectively. Overall graft survivals (defined as a C-peptide level ≥ 0.3 ng/mL) were 72.2%, 44.4%, and 22.2% at 1, 2, and 5 years, respectively, whereas the corresponding graft survivals after multiple infusions were 90.0%, 70.0%, and 30.0%, respectively. Three of these recipients achieved insulin independence in 14, 79, and 215 days. Hb_{A1c} levels and the requirement of exogenous insulin were improved before loss of graft function. All recipients became free of severe hypoglycemia unawareness, however, at least 5 of 14 patients who had graft failure experienced recurrence of severe hypoglycemia after the loss of graft function.

Conclusions. Islet transplantation from DCD can relieve glucose instability and problems with hypoglycemia when the graft is functioning. However, islets from uncontrolled DCD may be associated with reduced long-term graft survival. Further improvements in the clinical outcome by modification of islet isolation/transplantation protocols are necessary to establish islet transplantation using DCD.

PANCREATIC islet transplantation has emerged as an effective treatment for type 1 diabetes mellitus (T1DM), but its use is limited due to an insufficient supply of cadaveric pancreata. Pancreatic islets are obtained from donors after brain death (DBD) all over the world, but access to DBD in Japan is quite rare. Also, pancreatic islet

This work was supported by grants from the Clinical Trial on Development of New Drugs and Medical Devices, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (H24-012).

*Address correspondence to Takayuki Anazawa, Department of Regenerative Surgery, Fukushima Medical University, 1 Hikarigaoka, Fukushima 960-1295, Japan. E-mail: anazawa@fmu.ac.jp

0041-1345/14/\$-see front matter
<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.06.006>

© 2014 by Elsevier Inc. All rights reserved.
360 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710

transplantation is categorized as tissue transplantation in Japan, which is operated with the use of special guidelines. Therefore, pancreata for islet transplantation have usually been obtained from donors after cardiac death (DCD).

DCD are a heterogeneous population, and the duration of cardiac death differs between subjects. A longer warm ischemia time (which may lead to organ damage) is a major concern with DCD. In Japan, most DCD suffer unexpected cardiac death. They are cannulated and perfused with cold preservation fluid within minutes after death to maintain organ viability, and are termed uncontrolled DCD. It has been reported that normally functioning pancreatic islets can be successfully isolated from pancreata from controlled DCD, and that they should be suitable for clinical isolation [1,2].

Previously, we reported that pancreatic islet transplantation from uncontrolled DCD ameliorated episodes of severe hypoglycemia, decreased levels of glycated hemoglobin (Hb_{A1c}), and sustained significant levels of C-peptide after a mean follow-up time of 41 months [3]. However, long-term outcomes and the utility of uncontrolled DCD in the clinical setting remain controversial.

Here, as a subsequent report from the Japan Islet Transplantation Registry, we summarize the outcomes from a mean follow-up of 76 months after pancreatic islet transplantations from uncontrolled DCD.

METHODS

Study Design

From September 2003 to March 2007, 64 isolations of pancreatic islets and 34 transplantations of pancreatic islets were performed in 18 T1DM patients (including 2 patients who had prior kidney transplantation). According to Maastricht donor categories, all DCD were considered to be uncontrolled and category V [4] at the time of harvesting. Six transplantation centers (Tohoku, Fukushima, Chiba, Kyoto, Kobe, and Fukuoka) were enrolled in this study for the isolation and transplantation of pancreatic islets. The Ethics Committee at each participating institution approved the study protocols. Each recipient was allowed up to 3 islet transplantations until achievement of insulin independence. Recipients were selected at each participating center based on regional priority, blood type, history of previous islet transplantation with a potential for insulin independence, and a long waiting period.

Isolation and Transplantation of Pancreatic Islets

Donors were cannulated and perfused with cold preservation fluid (in situ preservation) within minutes after death to prevent warm ischemia damage to the pancreas. Harvested pancreata were transported in chilled University of Wisconsin solution or in ET-Kyoto solution (Otsuka Pharmaceuticals, Tokyo, Japan). A 2-layer method with perfluorocarbon during transportation has been recommended [5]. Pancreatic islets were isolated locally at each facility, with each institution maintaining good practice guidelines. The method of isolation of pancreatic islets has been reported previously [6–8]. The pancreas specimen was digested with the use of Liberase HI (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, Indiana). The release criteria were identical to those of the Edmonton protocol [6].

The fresh islet preparation without culture was infused into the portal vein. Two or 3 consecutive infusions of >5,000 islet equivalents (IEQ)/kg were planned for each recipient to achieve insulin independence.

The immunosuppression regimen comprised basiliximab induction and sirolimus/tacrolimus maintenance or the use of continuous immunosuppressive regimen in case of islet after kidney recipients, with basiliximab induction at the time of islet transplantation [3,6]. Sirolimus was replaced with mycophenolate mofetil in some cases.

Assessment of Islet Engraftment

Insulin independence was defined as freedom from the need to take exogenous insulin with adequate glycemic control. Partial graft function was defined as a C-peptide level ≥ 0.3 ng/mL and a requirement for insulin. Graft loss was defined as an initial increase in the C-peptide level but a decrease to < 0.3 ng/mL. Severe hypoglycemia unawareness was defined as an episode of neuroglycopenia with unawareness severe enough for the subject to require assistance [9].

Flow Panel Reactive Antibodies (PRAs)

Alloantibodies were detected by means of flow cytometric methods with the use of the fluorescent signal for each HLA-coated bead and normalized to the signal of negative control serum [10].

Statistical Analyses

Values are expressed as mean \pm standard error. Outcome measures for the overall data and strata-defined variables were estimated from Kaplan-Meier curves and compared with the use of logistic regression analyses. Statistical calculations were done with the use of Statistical Product and Services Solutions v15.0 (SPSS, Chicago, Illinois). A *P* value of $< .05$ was considered to be statistically significant.

RESULTS

Among 64 isolations of pancreatic islets, 34 isolations (53.1%) met the release criteria. Previously, we reported that the factors associated with islet isolation were analyzed by a logistic regression univariate analysis. We found that duration of hypotension before cardiac arrest, length of cold ischemia time, and use of ET-Kyoto solution for preservation were significant factors for islet release. According to multivariate analyses, use of ET-Kyoto solution was the only significant factor among these factors [3].

Thirty-four transplantations of pancreatic islets were performed in 18 T1DM patients under the cover of immunosuppression with basiliximab, sirolimus, and tacrolimus. Of the 18 recipients, 8, 4, and 6 recipients received 1, 2, and 3 islet infusions, respectively. Among the 10 patients who received 2 or 3 transplantations, the intervals between transplantations ranged from 0 to 954 days. The follow-up time ranged from 58.7 months to 94.1 months, and the mean follow-up time was 76.4 ± 3.3 months. Overall graft survivals (defined as the C-peptide level) were 72.2%, 44.4%, and 22.2% at 1, 2, and 5 years, respectively (Fig 1A). When recipients were divided into 2 groups (one group who had 1 islet infusion, and the other group who had 2 or 3 islet infusions), we found that recipients receiving multiple islet infusions had significantly prolonged survival of islet grafts

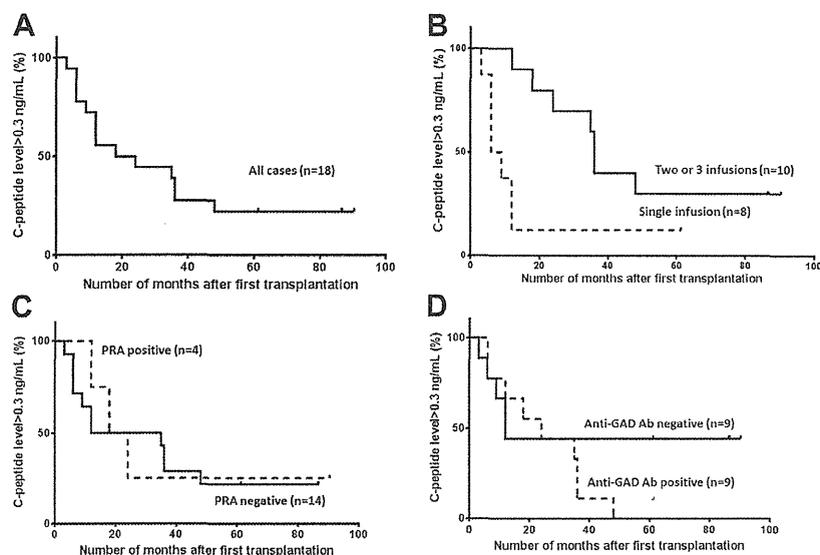


Fig 1. Islet graft survival according to Kaplan-Meier estimation. **(A)** Overall graft survival after islet transplantation from uncontrolled donors after cardiac death. Graft survivals (defined according to the C-peptide level) were 72.2%, 44.4%, and 22.2% at 1, 2, and 5 years, respectively. **(B)** Graft survival according to the number of islet infusions. Graft survivals of multiple infusions were 90.0%, 70.0%, and 30.0% at 1, 2, and 5 years, respectively, whereas the corresponding graft survival after a single infusion were 37.5%, 12.5%, and 12.5%, respectively. Multiple islet infusions significantly prolonged islet graft survival compared with a single infusion ($P = .017$). **(C)** Panel reactive antibody (PRA) positivity did not correlate with islet graft survival ($P = .85$). **(D)** Anti-glutamate decarboxylase (GAD) antibody positivity also did not correlate with islet graft survival ($P = .23$). The follow-up time ranged from 58.7 months to 94.1 months, and the mean follow-up time was 76.4 ± 3.3 months.

compared with those receiving a single infusion ($P = .017$). The graft survivals of multiple infusions were 90.0%, 70.0%, and 30.0% at 1, 2, and 5 years, respectively, whereas the corresponding graft survivals after a single infusion were 37.5%, 12.5%, and 12.5% (Fig 1B). Three of these recipients achieved insulin independence transiently after the 2nd transplantation for 215 days and after a 3rd transplantation for 14 days and 79 days.

Donor-specific alloantibodies were examined using flow PRA. Among these, 4 patients developed detectable levels of donor-specific alloantibodies. PRA positivity did not correlate with islet graft survival. Graft survivals for PRA-positive patients were 75.0%, 50.0%, and 25.0% at 1, 2, and 5 years, respectively, whereas the corresponding graft survivals for PRA-negative patients were 50.0%, 50.0%, and 21.4%, respectively (Fig 1C). Nine patients were positive for anti-glutamate decarboxylase (GAD) antibody. Being positive for anti-GAD antibodies also did not correlate with islet graft survival. The graft survivals of anti-GAD antibody-positive subjects were 66.7%, 44.4%, and 0% at 1, 2, and 5 years, respectively, whereas the corresponding graft survivals of anti-GAD antibody-negative subjects were 66.7%, 44.4%, and 44.4%, respectively (Fig 1D).

Hb_{A1C} levels and a requirement of exogenous insulin were improved before loss of graft function, but gradually worsened after the loss of graft function (Fig 2A). Serum creatinine levels were maintained even after the loss of graft function (Fig 2B).

All recipients became free of severe hypoglycemia unawareness, but at least 5 of 14 patients who had graft failure experienced recurrence of severe hypoglycemia after the loss of graft function.

DISCUSSION

Previously, we reported that pancreatic islet transplants from uncontrolled DCD sustained significant levels of C-peptide after a mean follow-up of 41 months [3]. The present report uses an extended follow-up from a multicenter study of outcomes after pancreatic islet transplantation from uncontrolled DCD.

Use of marginal-donor pancreata for islet isolation, such as DCD, is a way to alleviate donor shortages, particularly in countries such as Japan, where DBD are not readily available. According to the modified Maastricht classification [4], DCDs are classified into 5 categories; category I refers to subjects who are dead on arrival; category II is an unsuccessful resuscitation; category III (anticipated cardiac arrest) and category IV (cardiac arrest in a brainstem-dead donor) are described as controlled DCD; and category V (unexpected cardiac arrest in a patient in the intensive care unit) is described as uncontrolled DCD. Zhao et al reported that they isolated more viable islets from controlled DCD with short warm ischemia times than from pancreata from DBD, and that the islets from DCD were fully biofunctional [2]. Markmann et al reported that islets transplantation

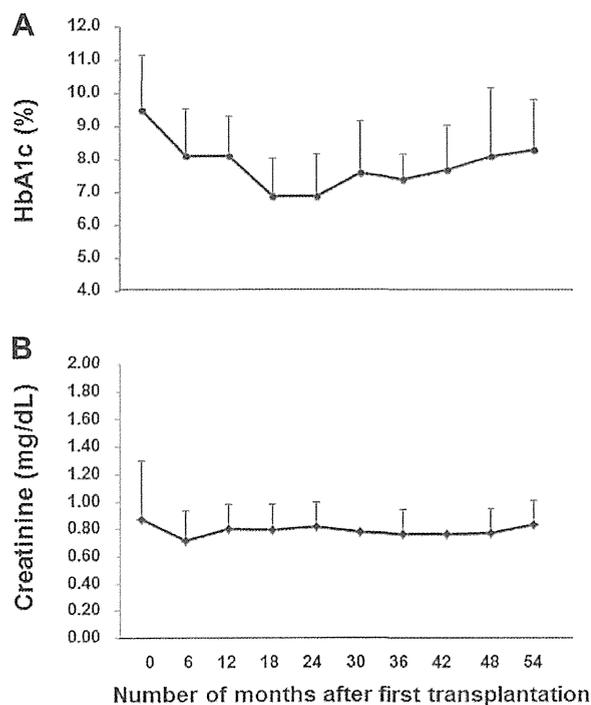


Fig 2. Changes in (A) HbA_{1c} levels and (B) serum creatinine levels. HbA_{1c} levels and the requirement of exogenous insulin were improved before loss of graft function, but gradually worsened after the loss of graft function. Serum creatinine levels were maintained even after the loss of graft function.

isolated from a single controlled DCD reversed diabetes of a T1DM recipient [1]. However, reports series of islet transplantations from DCD are limited. DCD are still not deemed to be suitable for donation.

In our series, all donors were considered to be uncontrolled DCD and category V of the modified Maastricht classification. Uncontrolled DCD have been used for kidney transplantation [11] and liver transplantation [12]. Islets are more likely to be damaged by warm ischemia in uncontrolled DCD. Damaged islets can be readily influenced by graft ischemia and/or instant blood-mediated inflammatory reactions [13]. Also, it has been suggested that DCD islets have lower contents of adenosine triphosphate and guanosine triphosphate, which could indicate energy loss [2]. The survival of transplanted islet grafts in our series reached only 22.2% at 5 years when >10,000 IEQ/kg were transplanted. However, in a publication from the Collaborative Islet Transplant Registry [14], the survival of transplanted islets from DBD after 5 years was 74%. Development of HLA antibodies against class I and/or II antigens can be associated with subsequent loss of islet grafts [15]. In our series, PRA-positive samples were detected less often, and a definitive association with graft survival could not be determined. Autoantibodies at the time of transplantation has been associated with reduced survival of islet grafts

[16,17]. The presence of autoantibodies did not significantly affect graft survival in our series. However, 5-year graft survival was not observed in the anti-GAD antibody-positive group (though this could have been due to the small study cohort in our series). Overall, the reason for lower graft survival at 5 years in our series is not known, but could reflect the adverse effect of long intervals between transplantations [3] or may be associated with energy depletion within grafts.

In conclusion, islet transplantation from uncontrolled DCD can relieve glucose instability and problems with hypoglycemia while the graft is functioning. However, islets from DCD may be associated with reduced long-term graft survival. Further improvements in outcome by modification of the protocols for the isolation and transplantation of islets are necessary to establish islet transplantation from DCD. Recently, the β -cell secretory reserve of engrafted islets was shown to be improved markedly with the use of a protocol involving induction of antithymocyte globulin (ATG) and inhibition of tumor necrosis factor (TNF) [18]. We have started a phase II clinical trial in T1DM patients for islet transplantation from DBD and DCD to evaluate a protocol involving induction of ATG and inhibition of TNF (UMIN-CTR: 000003977). This trial could play a critical part in establishing islet transplantation in Japan.

REFERENCES

- [1] Markmann JF, Deng S, Desai NM, et al. The use of nonheart-beating donors for isolated pancreatic islet transplantation. *Transplantation* 2003;75:1423-9.
- [2] Zhao M, Muiesan P, Amiel SA, et al. Human islets derived from donors after cardiac death are fully biofunctional. *Am J Transplant* 2007;7:2318-25.
- [3] Saito T, Gotoh M, Satomi S, et al. Islet transplantation using donors after cardiac death: report of the Japan Islet Transplantation Registry. *Transplantation* 2010;90:740-7.
- [4] Blackstock M, McKeown DW, Ray DC. Controlled organ donation after cardiac death: potential donors in the emergency department. *Transplantation* 2010;89:1149-53.
- [5] Tsujimura T, Kuroda Y, Avila J, et al. Influence of pancreas preservation on human islet isolation outcomes: impact of the two-layer method. *Transplantation* 2004;78:96-100.
- [6] 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;343:230-8.
- [7] Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, et al. Successful islet transplantation from nonheartbeating donor pancreata using modified Ricordi islet isolation method. *Transplantation* 2006;82:460-5.
- [8] Ricordi C, Lacy P, Scharp D. Automated islet isolation from human pancreas. *Diabetes* 1989;38:140-2.
- [9] Shapiro A, Ricordi C, Hering B, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1318-30.
- [10] Cardani R, Pileggi A, Ricordi C, et al. Allosensitization of islet allograft recipients. *Transplantation* 2007;84:1413-27.
- [11] Hoogland ER, Snoeijs MG, Winkens B, et al. Kidney transplantation from donors after cardiac death: uncontrolled versus controlled donation. *Am J Transplant* 2011;11:1427-34.
- [12] Jiménez-Galanes S, Meneu-Diaz MJ, Elola-Olaso AM, et al. Liver transplantation using uncontrolled nonheart-beating

donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation. *Liver Transpl* 2009;15:1110-8.

[13] Bennet W, Groth CG, Larsson R, et al. 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* 2000;105:125-33.

[14] Alejandro R, Barton FB, Hering BJ, et al. 2008 Update from the Collaborative Islet Transplant Registry. *Transplantation* 2008;86:1783-8.

[15] Naziruddin B, Wease S, Stablein D, et al. HLA class I sensitization in islet transplant recipients: report from the

Collaborative Islet Transplant Registry. *Cell Transplant* 2012; 21:901-8.

[16] Bosi E, Braghi S, Maffi P, et al. Autoantibody response to islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001;50:2464-71.

[17] Jaeger C, Brendel MD, Hering BJ, et al. Progressive islet graft failure occurs significantly earlier in autoantibody-positive than in autoantibody-negative IDDM recipients of intrahepatic islet allografts. *Diabetes* 1997;46:1907-10.

[18] Rickels MR, Liu C, Shlansky-Goldberg RD, et al. Improvement in β -cell secretory capacity after human islet transplantation according to the CIT07 protocol. *Diabetes* 2013;62:2890-7.

わが国の膵島移植の現状と課題

穴澤 貴行*¹⁾, 後藤 満一*²⁾

膵島移植は、頻回の低血糖発作を伴う血糖コントロール困難な1型糖尿病患者を治療対象とし、血糖値に応じた内因性インスリン分泌の回復を目的とするβ細胞置換療法である。ドナーより提供された膵臓の膵管内に、膵島分離用酵素を注入し、引き続き膵消化・膵島純化という過程を経て膵島組織のみを分離し、それを局所麻酔下に経皮経肝的に門脈内に輸注移植する。日本では現在、組織移植の範疇で実施されており、臓器移植である膵臓移植に比べ、低侵襲で安全性の高い治療法であるが、高度な膵島分離技術が必要で

あること、複数のドナーが必要であること、さらに長期成績の改善が望まれること、といった欠点もあげられる。とくに長期生着率の改善に向けて、膵島移植の移植成績改善を達成し得るプロトコルを導入し、安全性および有効性を確認する臨床試験が日本で進行中である。また、近年の脳死ドナー膵島移植の実施体制確立により、提供臓器の有効利用や膵島移植実施数の増加が期待されている。今後膵島移植は、膵切除後の自家膵島移植への応用や、再生医療との融合が期待されており、さらなる発展が期待される。

Takayuki ANAZAWA, Mitsukazu GOTOH : Current status and feature perspective of islet transplantation in Japan. *Diabetes Journal*, 42 : 147~152, 2014

はじめに

血糖コントロールが困難な1型糖尿病に対する治療オプションとして、血糖値に応じたインスリン分泌を可能とする膵臓移植と膵島移植が行われている。臓器移植として実施される膵臓移植は、日本ではマージナルドナーからの移植を余儀なくされているにもかかわらず、その移植成績は良好で、いまや一般的な治療として確立している。しかし、血管の脆弱性を伴う糖尿病患者に対して血管吻合を伴う侵襲の高い手術を必要とし、周術期の合併症も少なくない¹⁾。膵島移植は、提供された膵臓から膵島組織のみを分離し局所麻酔下に門脈内に輸注する移植法であり、低侵襲性と安全性において大きな利点を有すると考えられ、その確立が期待されてきた。しかし、実施実績の少なさや、移植成績が明らかにされていないことから、2014年現在、日本では保険収載された治療ではなく、

膵島移植の安全性および有効性を確認する臨床試験が行われている状況である。この移植医療の実施は、ドナーから提供される膵臓をどのように有効に活用するかという問題の提起につながり、脳死ドナーから提供されるものの、膵臓移植に用いられない場合でも膵島移植に応用できる体制が整備された。またこの治療技術は、同種移植だけでなく自家移植に応用することが可能で、近年良性膵疾患に対する膵切除後のβ細胞機能補完治療にも応用されつつあり、さらに再生医学的アプローチの導入による発展も期待されている。本稿では膵島移植の現状と今後の課題について概説する。

1. 膵島移植の概要

自己免疫性あるいは特発性の原因により、唯一のインスリン産生細胞であるβ細胞機能が廃絶した1型糖尿病では、生涯にわたるインスリン治療が必須である。一部の1型糖尿病患者では、糖尿

*¹⁾ 福島県立医科大学臓器再生外科・助教, *²⁾ 同・教授 ●〒960-1295 福島県福島市光が丘1

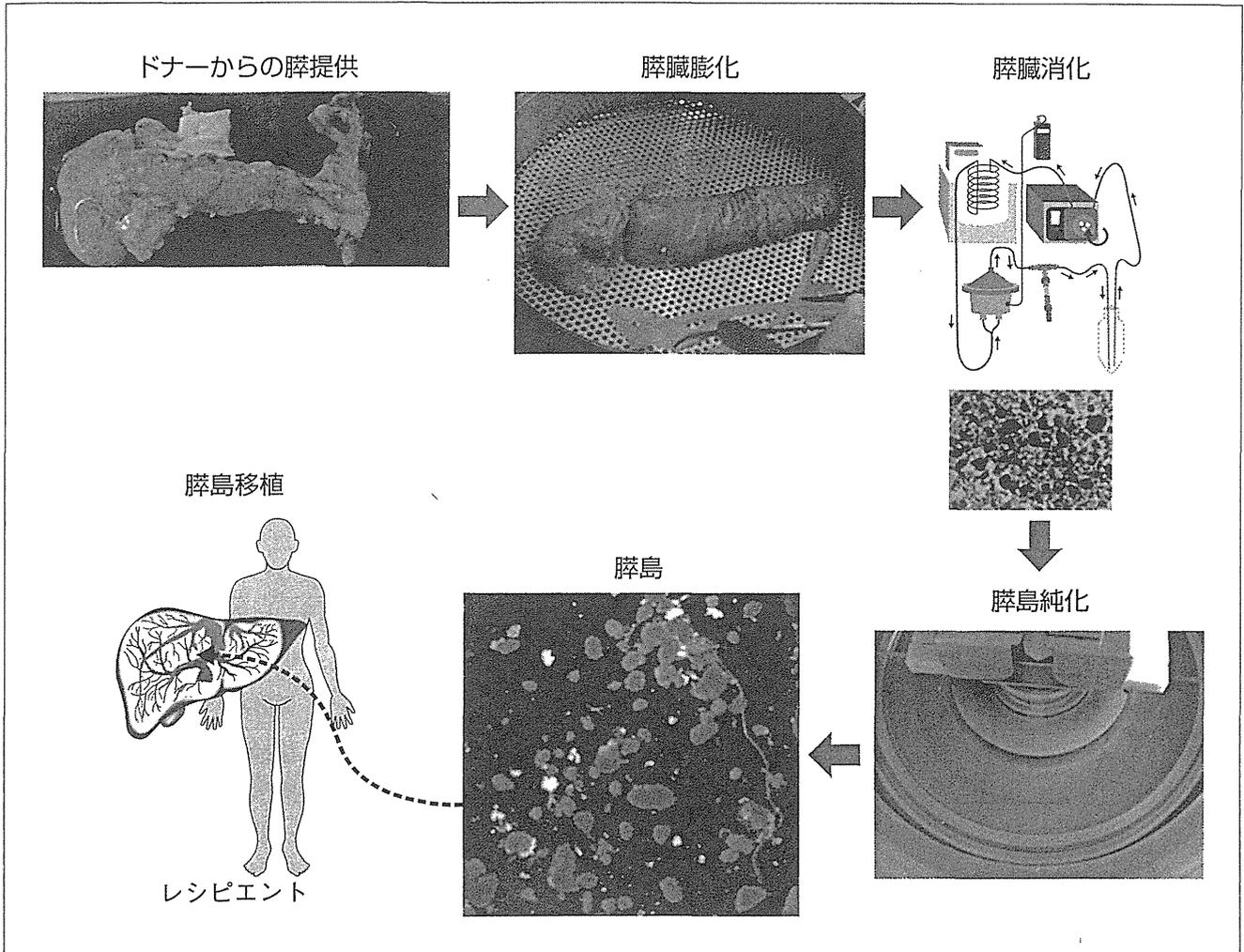


図1 膵島分離・移植過程

病専門医による厳格な管理によっても高度の血糖不安定性を伴い、無自覚低血糖および低血糖昏睡により生命の危険まで懸念しなければならない場合があり、日常生活の質は著しく障害される。失われた β 細胞を置換することでインスリン分泌の廃絶した糖尿病の治癒を達成しようとする治療が、膵臓移植と膵島移植からなる移植治療である。臓器移植である膵臓移植は、1人のドナーからでもインスリン離脱を達成することが可能で、長期のインスリン離脱も期待できる。新規免疫抑制剤の導入、臓器保存法の進歩、術式の改良等に伴って移植症例数は増加し、現在欧米では年間1,600例前後の膵臓移植が行われている。移植成績も著しく向上し、膵腎同時移植の場合の移植膵の1年生着率は85%以上に達しており、1型糖尿病の治療の選択肢として定着しつつある¹⁾。しかし、膵臓そのものを移植するには、動静脈の血管吻合を伴

う難易度の高い手術が必要であり、移植手術そのものに起因する重篤な合併症も発症し得る。膵島移植は、より低侵襲で安全性の高い方法で1型糖尿病の根治を目指そうとする移植治療で、経皮経肝的に局所麻酔下に留置したカテーテルを通じて肝内門脈に点滴輸注することにより膵臓中の1~2%といわれる膵島組織のみを移植する。そのアイデアは、膵臓移植に替わる理想的な移植治療として期待され、世界中で成績向上を目指した種々の開発が進められてきた。

膵島を移植するためには、ドナーから提供された膵から外分泌組織を除去する「膵島分離」という過程が必要である。この過程は、膵摘出→保存・運搬→膵臓膨化→膵臓消化→膵島純化→純化後の培養からなり、高い技術と熟練性が要求される(図1)。ドナーから提供された膵は直ちに単純浸漬保存または日本で開発された二層法²⁾により冷

表1 膵島移植ドナー適応基準

1. ドナー年齢は原則として70歳以下とする。
2. 心停止後から膵臓灌流までの許容時間(温阻血時間)は原則として30分以下とする。
3. 感染症等の除外項目は日本組織移植学会「ヒト組織を利用する医療行為に関するガイドライン」に基づく。 ※膵島移植特有の除外項目 アルコール依存症, 糖尿病, 急性・慢性膵炎, 膵の機能的または器質的障害のために移植に適さないと考えられるもの。 HbA1cは6.0%以上(NGSP値)を除外する。
4. 摘出膵保存法はUW液による単純浸漬保存または二層法を用いることが望ましい。

保存され、膵島分離施設に搬送される。膵島分離作業はGMP基準を満たす細胞調製室内で行われる。膵管内に膵島分離用酵素を含む溶液を注入し、膵臓を膨化させる。引き続き、「Ricordi system」といわれる回路の中で、分離用酵素を活性化させ膵の消化を行う³⁾。消化により膵内分泌組織(膵島)と膵外分泌組織が分離され、膵外分泌組織より膵島の比重が軽いことを利用して、比重遠心分離装置を用いて膵島のみを純化される。純化した膵島を移植に供するか否かについては一定の基準が設けられている。その基準は、レシピエント体重当たり5,000 IE/kg以上の膵島収量があり、純度30%以上、組織量10ml以下、viability 70%以上、エンドトキシン5 EU/kg以下、グラム染色陰性、からなる。この基準を満たす確率、すなわち膵島分離の成功率は約50%であると報告されている⁴⁾。膵島は、前述のように局所麻酔下で経皮経肝的に門脈内に留置したカテーテルから、移植用培養液に浮遊させた組織を点滴の要領で輸注することで移植される。全身麻酔や開腹術が不要で、30分程度で移植術は終了する。移植に至るまでの準備は複雑であるものの、レシピエントにとってはきわめて低侵襲な治療法であるといえる。

II. 日本における膵島移植の現状

欧米では、膵島移植のためのドナーはほぼすべて脳死ドナーであるが、日本ではドナー状況を勘案して、脳死ドナーに加え心停止ドナーも対象としている。ドナーの適応は表1のように定められ

表2 膵島移植適応基準

適応	<ol style="list-style-type: none"> 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, 膵島移植につき説明し, 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。
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> 1. 重度の心疾患, 肝疾患(心移植または肝移植と同時にを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 25kg/m²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

日本膵・膵島移植研究会ワーキンググループ「膵島移植班」
膵島移植適応検討委員会

ているが、日本では膵島移植は組織移植として分類されており、基本的に提供臓器の臓器配分は膵臓移植にpriorityがおかれ、膵臓移植に適さない場合に膵島移植への提供が検討される体制となっている。膵島移植は、2014年時点では保険収載された治療ではない。日本膵・膵島移植研究会・膵島移植班が中心となり、日本組織移植学会および日本移植学会とも連携しながら、臨床研究あるいは臨床試験として実施されている。膵島移植の適応は、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、と定められている(表2)。腎機能の観点からは、膵島単独移植の場合は糖尿病性腎症3期までを適応とし、腎移植後膵島移植症例では、移植後6ヵ月以上経過し、クレアチニン1.8mg/dl以下で直近6ヵ月の血清クレアチニンの上昇が0.2以下で、ステロイド内服量10mg/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。膵臓移植との関係から整理すると、腎機能が保たれた1型糖尿病患者は、膵臓単独移植あるいは膵島移植が考慮され、腎不全を伴う患者には、現時点では膵腎同時移植が検討されることとなる。また先に腎移植を受けた場合は腎移植後膵臓移植あるいは腎移植後膵島移植が検討され得る(図2)。

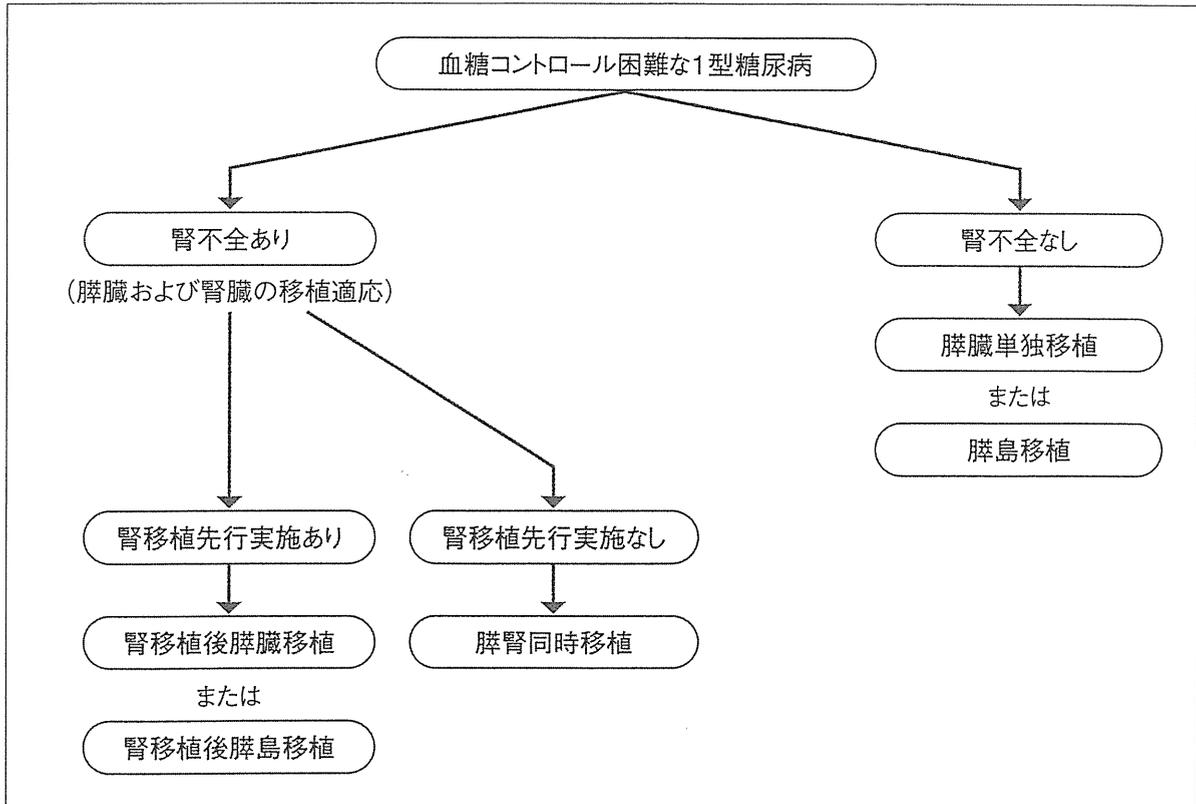


図2 腎機能をふまえた膵島移植の適応

2013年12月末の時点で延べ180名が日本膵・膵島移植研究会・膵島移植班に登録され、3回の移植を終了あるいはさらなる移植を希望しない移植完了者が7名、保留となったものが5名、辞退者44名、待機中死亡10名あり、レシピエント候補者として114名が待機中である。

2014年4月現在、膵島移植の実施施設として北から東北大学、福島県立医科大学、国立国際医療研究センター、国立病院機構千葉東病院、信州大学、京都大学、大阪大学、徳島大学、福岡大学、長崎大学の10施設が認定されている。膵臓摘出から移植までの時間を短縮するために、施設認定を受けた各施設が、施設が存在する地域(都道府県)および隣接する地域を担当するブロック制を形成し運用している。

膵島移植が現実的な1型糖尿病の治療オプションとして考えられるようになったのは、2000年に報告された「エドモントン・プロトコル」インスリン離脱成功報告⁵⁾による。このプロトコルでは、移植の適応を腎機能正常症例に限定し、導入療法に抗IL-2モノクローナル抗体、維持療法にシロリムスと少量のタクロリムスを用いて、膵島毒

性の強いステロイドは排除した免疫抑制療法のもとに、比較的短期間の間に複数(最大3名)のドナーから得られた新鮮膵島を一人のレシピエントに異時性に移植する方法がとられた。その後、このプロトコルは多施設共同第3相試験の実施に発展し、血糖不安定性をもつ1型糖尿病患者において長期にわたる内因性インスリン産生と血糖安定性の回復に成功し、重症低血糖から解放されることが明らかにされた。しかし、長期的なインスリン離脱の維持は困難であることも明らかとなった⁶⁾。

日本では2003年に初めてのヒト膵島分離が行われ、2004年に京都大学において初めて臨床膵島移植が実施された。当初は臨床研究として、エドモントン・プロトコルに準じて膵島移植が実施された。2007年12月までに65回のヒト膵島分離が行われた。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、このうち34回が移植の条件を満たし、18症例(男性5例、女性13例)に対して膵島移植が行われた。移植症例の平均年齢は37.3歳、糖尿病歴は6~37年(平均20.8年)であった。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。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症例で一時的ではあるがインスリン離脱が達成された。インスリン離脱の最長期間は214日間であった。インスリン必要量およびHbA1c値は術前に比して減少し、重症低血糖発作の消失が得られたことが確認された⁴⁾。

2007年までの日本における膵島移植症例の膵島生着を、欧米で用いられるbasal c-peptide levelが0.3 ng/ml以上を基準に評価すると、初回移植後1年、2年、5年時における膵島生着率はそれぞれ72.2%、44.4%、22.2%であった⁷⁾。移植成績の評価においては、日本での移植実施例はすべて「Uncontrolled」心停止ドナーからの提供であること、日本では移植を受けた18名のうち3回移植を受けられたレシピエントは6名にすぎず、移植から次の移植までの期間が長い(0~954日、平均242日)こと、などの背景は欧米の状況と大きく異なる点であることを考慮する必要がある。

III. 膵島移植の課題とその解決への展開

日本のみならず海外においても、前述のエドモンソン・プロトコールによる臨床試験結果をふまえ、移植後の長期成績の改善が課題となった。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、Clinical Islet Transplantation Consortium (CITC) が組織され、新たなプロトコールにより移植成績が改善し得るか否かを検証する多施設共同第3相臨床試験が行われている (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00434811>)。厳格な基準に基づいて選んだ1型糖尿病患者に、短期間の膵島培養後に膵島を移植する方法で、抗IL-2モノクローナル抗体にかわり初回の導入療法として抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンが用いられる。また、可溶性TNF- α レセプター製剤であるエタネルセプトも導入時に使用される。維持療法としては低容量カルシニューリン阻害剤に加え、シロリムスまたはミコフェノール酸モフェチルが用いられる。このプロトコールは、米国・Minnesota大学のグループが、1人のドナーから膵島移植を実施した症例で高いインスリン離脱率が得られ、インスリン離脱達成後のインスリン離脱期間の延長も得られることを報告したことによる^{8,9)}。この試験はすでに症例登録が終了し、近くその結果が公表される予定となっている。

日本でも、長期成績の改善を目指して、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン、可溶性TNF- α レセプター製剤による導入療法を踏襲したプロトコールを作成し、先進医療Bに承認され多施設共同で臨床試験が実施されている(UMIN試験ID: UMIN000003977)。このプロトコールは、膵島に対する自己免疫反応の抑制、拒絶反応の予防、移植直後におけるカルシニューリン阻害剤の減量、制御性T細胞の誘導、移植膵島に対する非特異的免疫反応の抑制などにより、移植膵島の生着率を向上させることが期待されるものであり、この試験の結果と海外の臨床試験の結果をふまえて、今後の日本での膵島移植のあり方が検討されるものと思われる。

日本ではこれまで、脳死ドナーからの提供膵のほとんどが膵臓移植に用いられ、温阻血障害を被る可能性の高い心停止ドナーからの提供膵が膵臓移植に用いられてきた。一方、2011年の臓器移植法改正後、脳死ドナーは増加したが、さまざまな医学的要因により膵臓移植に適さず膵臓移植を断念する場合も起こり得るようになった。提供臓器の有効利用によってドナーの意思をより活かすことを目的に、脳死ドナーの場合でも膵臓移植に用いられない場合には膵臓移植への提供が可能となる体制が整備された。その結果、2013年10月に、脳死ドナーから提供された膵島を用いた日本初の膵島移植が京都大学にて実施された。その後も2014年8月現在まで、数例の脳死下提供膵臓移植が実施されており、脳死ドナーへのドナー適応拡大による今後の膵提供数増加が期待される。

IV. 膵島移植の可能性と展望

膵島移植技術の新たな展開として良性膵疾患への膵切除後自家膵島移植が注目されている。難治性疼痛を抱える慢性膵炎患者に対する膵全摘/自家膵島移植術は、高い疼痛改善効果に加え膵内分泌機能を温存できる方法として欧米では一般的な治療オプションとして確立されつつある¹⁰⁾。この治療は、慢性膵炎状態の膵を全摘し、その後膵島を分離して、膵島を門脈内に自家移植することで、膵全摘後の血糖コントロール困難な膵性糖尿病を回避しようとする治療である。自家移植であるので、拒絶反応の懸念はなく、生着すれば長期間に

わたり機能が維持されるという利点も有する¹¹⁾。日本でもすでに、膵動静脈奇形や遺伝性膵炎等に対する膵全摘後に自家膵島移植が実施されている。

膵島移植の今後の発展においては、さまざまな再生医学的アプローチの応用が期待されている。近年の再生医療研究により、腺房細胞¹²⁾や α 細胞¹³⁾からの β 細胞への分化転換のメカニズムが明らかにされつつあり、また β 細胞自身が増殖機構を有することも示唆されている¹⁴⁾。近年、最も大きな期待を集めるiPS細胞をはじめとする多能性幹細胞から臨床応用可能なインスリン産生細胞が作製され、膵島移植との融合がなされれば、臓器(組織)不足の解決につながる事が期待できる。膵島移植の臨床展開は、再生医療研究実用化のための出口を提供し、さらなる研究の推進につなげる役割も担うと期待されている。

おわりに

本稿では、膵島移植の現状と今後の課題を概説し、現在行われている取り組みや今後の展望を紹介した。膵島移植は、依然さまざまな課題の克服が必要であるが、血糖コントロールが困難で、生活の質の維持に苦慮している1型糖尿病患者の治療オプションとなるよう、関係者の努力が続けられている。この治療法の開発は、新たな疾患への応用や、再生医療研究実用化のための出口の提供にもつながる可能性があり、今後の展開が期待される。

〔文献〕

- 1) 伊藤壽記, 石橋道男, 日本膵・膵移植研究会膵臓移植班: 本邦における膵臓移植の現況. *膵臓*, **26**: 125-131, 2011
- 2) Tsujimura T, Kuroda Y, Avila JG, et al: Influence of pancreas preservation on human islet isolation outcomes: impact of the two-layer method. *Transplantation*, **78**: 96-100, 2004
- 3) Ricordi C, Lacy PE, Scharp DW: Automated islet isolation from human pancreas. *Diabetes*, **38 Suppl. 1**: 140-142, 1989
- 4) Saito T, Gotoh M, Satomi S, et al: Islet transplantation using donors after cardiac death: report of the Japan Islet Transplantation Registry. *Transplantation*, **90**: 740-747, 2010
- 5) 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*, **343**: 230-238, 2000
- 6) Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al: International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med*, **355**: 1318-1330, 2006
- 7) Anazawa T, Saito T, Goto M, et al: Long-term outcomes of clinical transplantation of pancreatic islets with uncontrolled donors after cardiac death: a multicenter experience in Japan. *Transplant Proc*, **46**: 1980-1984, 2014
- 8) Bellin MD, Kandaswamy R, Parkey J, et al: Prolonged insulin independence after islet allotransplants in recipients with type 1 diabetes. *Am J Transplant*, **8**: 2463-2470, 2008
- 9) Hering BJ, Kandaswamy R, Ansite JD, et al: Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA*, **293**: 830-835, 2005
- 10) Blondet JJ, Carlson AM, Kobayashi T, et al: The role of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am*, **87**: 1477-1501, x, 2007
- 11) Anazawa T, Balamurugan AN, Bellin M, et al: Human islet isolation for autologous transplantation: comparison of yield and function using SERVA/Nordmark versus Roche enzymes. *Am J Transplant*, **9**: 2383-2391, 2009
- 12) Zhou Q, Brown J, Kanarek A, et al: In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature*, **455**: 627-632, 2008
- 13) Collombat P, Xu X, Ravassard P, et al: The ectopic expression of Pax4 in the mouse pancreas converts progenitor cells into alpha and subsequently beta cells. *Cell*, **138**: 449-462, 2009
- 14) Nir T, Melton DA, Dor Y: Recovery from diabetes in mice by beta cell regeneration. *J Clin Invest*, **117**: 2553-2561, 2007

移植医療の現状と展望 膵島移植

Islet transplantation

穴澤 貴行*
Takayuki Anazawa

見城 明**
Akira Kenjo

木村 隆*
Takashi Kimura

芳賀淳一郎*
Junichiro Haga

佐藤 直哉*
Naoya Sato

伊勢 一哉***
Kazuya Ise

清水 裕史*
Hirofumi Shimizu

齋藤 拓朗**
Takuro Saito

後藤 満一*⁵
Mitsukazu Gotoh

●要旨●膵島移植は、重症低血糖発作を伴う1型糖尿病患者を治療対象とし、血糖応答性の内因性インスリン分泌の回復を目的とする組織移植治療である。臓器移植である膵臓移植に比べ、低侵襲で安全性の高い治療法であるが、複数のドナーが必要であることや長期生着の困難性といった課題の解決が求められている。本邦では、膵島移植の移植成績改善を達成し得るプロトコルを導入し、安全性および有効性を確認する臨床試験が進行中である。また、近年の脳死ドナー膵臓移植の実施体制確立により、提供臓器の有効利用に加え、移植成績の改善にも寄与し得ることが期待されている。

● key words : 膵島移植, 1型糖尿病, 心停止ドナー, 脳死ドナー

はじめに

膵島移植は、血糖コントロールの困難な1型糖尿病患者に対し、血糖変化に反応したインスリン分泌を可能にする治療として、確立が期待されている先進的細胞組織移植治療である。臓器移植として実施される膵臓移植は、血管の脆弱性を伴う糖尿病患者に対して血管吻合を伴う侵襲の高い開腹手術を必要とするが、膵島移植は、提供された膵臓から膵島組織のみを分離し局所麻酔下に門脈内に輸注する移植法であり、低侵襲性と安全性において大きな利点を有する。本邦では保険取裁された治療ではなく、現在、膵島移植の安全性および有効性を確認する臨床試験が進行中である。これまで心停止ドナーからの提供臓が利用されてきたが、脳死ドナーの場合にも膵臓提供可能な体制が整備され、提供臓器の有効利用に加え、移植成績の改善にも寄与し得ることが期待されている。また、この治療技術は同種移植だけでなく、自家移植に応用することが可能で、近年良性脾疾患の治療にも応用されつつあ

り、さらに再生医学的アプローチの導入による発展も期待されている。

本稿では、膵島移植の概要と最新の知見に基づく今後の展望について概説する。

膵島移植の概要

自己免疫性、あるいは特発性の原因によるβ細胞の破壊によりインスリン分泌能が廃絶した1型糖尿病では、糖尿病専門医による厳格なインスリン治療によっても、高度の血糖不安定性、無自覚低血糖および低血糖昏睡をきたし得る場合があり、日常生活の質は著しく障害される。膵臓移植と膵島移植からなる移植治療は、血糖の自動調節能を有するβ細胞を含む膵臓、あるいは膵島組織を移植することによって、インスリン分泌の廃絶した糖尿病の治療を達成しようとする治療である。臓器移植に位置づけられ、確立した治療技術である膵臓移植は、血管吻合を伴う難易度の高い手術が必要であり、移植術そのものに起因する重篤な合併症を発症し得る。膵臓中の1~2%といわれる膵島組織のみを低侵襲な方法で“Replacement”し、安全性の高い治療を提供しようとする膵島移植は、膵臓移植に代わる理想的な移植治療として期待され、世界中で成績向上をめざした開発が進められてきた。

* 福島県立医科大学医学部臓器再生外科

** 同准教授 *** 同講師

** 同大学会津医療センター教授

** 同大学臓器再生外科教授

表 1 膵島移植ドナー適応基準

1. ドナー年齢は原則として70歳以下とする
2. 心停止後から膵臓灌流までの許容時間（温阻血時間）は原則として30分以下とする
3. 感染症などの除外項目は日本組織移植学会「ヒト組織を利用する医療行為に関するガイドライン」に基づく
 ※膵島移植特有の除外項目
 アルコール依存症，糖尿病，急性・慢性膵炎，膵の機能的または器質的障害のために移植に適さないと考えられるもの
 HbA1cは6.0%以上（NGSP 値）を除外する
4. 摘出膵保存法は UW 液による単純浸漬保存または二層法を用いることが望ましい

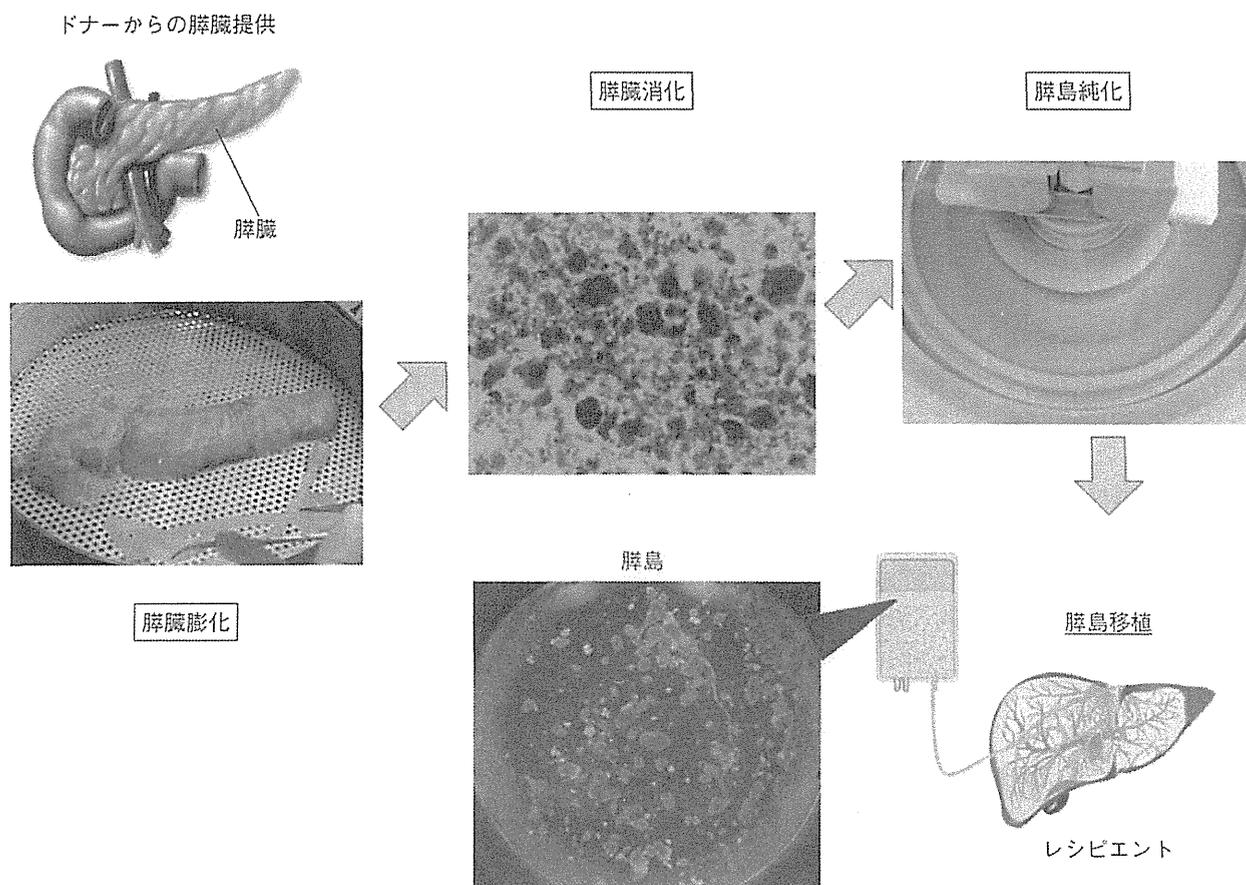


図 1 膵島分離・移植の過程

膵グラフトのドナーとして、以前は心停止ドナー、近年は脳死および心停止ドナーが想定されており、ドナーの適応としては表 1 のように定められているが、基本的に提供臓器の臓器配分は膵臓移植に priority がおかれ、膵臓移植に適さない場合に膵島移植への提供が検討される体制となっている。

膵島移植の移植術自体は短時間で終了するものの、移植前のステップである「膵島分離」という過程には、高い技術と熟練性が要求される。膵島分離の過程は、膵摘出→保存・運搬→膵臓膨化→膵臓消化→膵島純化

→純化後の培養である（図 1）。ドナーから提供された膵臓は直ちに単純浸漬保存または二層法¹⁾により冷保存され、膵島分離施設に搬送される。膵島分離作業は GMP 基準を満たす細胞調製室内で行われる。まず、膵管内に膵島分離用酵素を含む溶液が低温下に注入され、膵臓の膨化を行う。引き続き、「ricordi system」といわれる回路の中で、分離用酵素が作用する最適な温度まで上昇させ、膵臓の消化を行う²⁾。この過程は膵臓が強い障害を被る過程であるので、最大限の取量を最小限の細胞障害にとどめながら行うことが求めら