

表2 膵島移植適応基準
 (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)

適 応

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
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こと
5. 発症5年以上経過していること

禁 忌

1. 重度の心疾患、肝疾患（心移植または肝移植と同時に進行する場合には考慮する）
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

れる³⁾。消化後の組織は、膵外分泌組織より膵島の比重が軽いことを利用して、特殊な遠心分離装置を用いて純化される。組織の比重は、膵臓の状態や消化の状態に応じて変化するため、純化前に組織の比重を確認することが純化の成功に寄与することを筆者らは報告している⁴⁾。純化した膵島は、短期間培養され、分離した膵島を移植に供するか否かについての基準を満たすかどうか確認される。膵島分離後にレシピエント体重当たり5,000 IEQ/kg以上の収量があり、純度30%以上、組織量10ml未満、viability 70%以上、エンドトキシン5 IU/kg未満、グラム染色陰性などの基準を満たした場合にのみ、膵島移植が行われる。膵島は、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、短時間で移植術は終了し、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。

膵島移植の適応と移植成績

本邦における膵島移植は、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。膵島移植適応は、日本膵・膵島移植研究会が定めており(表2)、その主な基準は、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、と定められている。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カ月以上経過し、クレアチニン1.8mg/dl以下で直近6カ月の血清クレアチニンの上昇が0.2以下、ステロイド内服量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。膵島移植希望者が移植待機者として登録されるには、主治医が「膵島移植適応判定申請書」を作成し、「膵島移植適応判定に関する承諾書」を添え、レシピエント候補者情報を一元管理する膵島移植班事務局(福島県立医科大学臓器再生外科内)に送付する。糖尿病専門医からなる膵島移植適応検討委員会が、事務局の要請を受け、適応検討および判定を行う。

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ている。

膵島移植は、Lacyらのグループによるラットの膵島分離の成功と移植膵島の生体内での機能確認⁵⁾により、糖尿病の治療法としての可能性が示され、その後の臨床実施につながった。その後しだいに臨床実施例が増加したが、2001年版の“International Islet Transplantation Registry”からの報告では、1990～1999年における膵島移植後1年の膵島生着率が41%、移植後1年以降のインスリン離脱率が11%であり、

治療が一般化するには不十分な成績であった。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・プロトコール」での7例のレシピエントのインスリン離脱成功報告⁶⁾による。このプロトコールでは、良質な膵島を十分量分離する膵島分離法の確立を背景に、移植の適応を腎機能正常症例に限定し、従来免疫抑制剤として標準的に使用されていたステロイド剤を排除し、移植膵島の機能発現を第一義に考えた免疫抑制療法（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）を導入し、比較的短期間に複数のドナーから得られた新鮮膵島を1例のレシピエントに異時性に移植した。その後、このプロトコールに基づく多施設共同第3相試験が行われ、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が困難であることが課題であることも明らかとなった⁷⁾。

本邦では、2003年に初めてのヒト膵島分離が行われ、2004年に初めて臨床膵島移植が実施された。当初は海外の状況をふまえ、エドモントン・プロトコールに準じて実施され、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。エドモントン・プロトコールでは1症例に対し3回の移植を予定しているが、本邦では欧米に比してきわめてドナー数が少ないことが影響し、18例に対する移植回数は1回8例、2回4例、3回6例であった。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、術前陰性であったC-ペプチドは移植後に陽性となり、重症低血糖発作の消失が得られたことが確認された⁸⁾。2007年までの本邦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0.3ng/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⁹⁾。膵島生着率について海外の成績と比較するにあたっては、本邦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、本邦では移植を受けた18例のうち3回移植を受けたレシピエントは6例に過ぎず、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、などの背景を考慮する必要がある。

2007年3月から、膵島分離用酵素の問題により臨床膵島移植が一時的に停止する事態がもたらされた¹⁰⁾。この停止期間に、膵島移植の問題点の解決策について検討され、2012年6月に再開され、現在は臨床成績の改善が期待されるプロトコールにて、後述する臨床試験が実施されている。

膵島移植の問題点と 解決に向けた取り組み

海外での膵島移植臨床試験成績、および本邦で臨床研究として実施されてきた膵島移植の臨床成績より、移植後の長期成績の改善が課題として明らかにされた。

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、多施設第3相臨床試験が行われている (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00434811>)。そのなかでは、厳格な基準に基づいて選んだ1型糖尿病患者に、短期間の培養後に膵島を移植する。抗IL-2モノクローナル抗体に代わり、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採用され、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用量カルシニューリンインヒビター、シロリムスまたはミコフェノール酸モフェチル (MMF) を用いる。このプロトコールが注目された経緯は、米国Minnesota大学のグループが、このプロトコールを用いることにより1例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¹¹⁾¹²⁾。多施設共同試験はすでに症例登録は終了し、近くその結果が公表される予定となっている。このプロトコールの確立により、移植効率の改善と長期成績の改善の達成が期待されている。

本邦でも、移植効率の改善と長期成績の改善は大きな課題であり、課題解決を目的に、前述の抗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（図2）、先進医療Bとしての承認を得たうえで、多施設

		初回移植	2 回目移植	3 回目移植
		- 12hrs 0 1 2 3 4 10days	- 12hrs 0 1 2 3 4 10days	- 12hrs 0 1 2 3 4 10days
導入免疫療法	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (サイモグロブリン [®])	↑↑↑↑ (全投与量6.0mg/kg)		
	バシリキシマブ (抗 CD25モノクローナル抗体: シムレクト [®])		↑ ↑	↑ ↑
	エタネルセプト (可溶性 TNF α /LT α レセプター製剤: エンブレル [®])	↑ ↑ ↑↑	↑ ↑ ↑↑	↑ ↑ ↑↑
維持免疫療法	阻害剤 (3種いずれか)	カルシニューリン	タクロリムス (プロGRAF [®])	トラフ血中濃度: 3~6ng/ml
		シクロスポリン (ネオオーラル [®])	タクロリムス水和物徐放性カプセル (グラセプター [®])	トラフ血中濃度: 150~200ng/ml
		タクロリムス水和物徐放性カプセル (グラセプター [®])		トラフ血中濃度: 3~6ng/ml
	核酸代謝阻害薬	ミコフェノール酸モフェチル (セルセプト [®])		内服量: 500~1,500mg/day

図2 膵島移植臨床試験免疫抑制プロトコール概要

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を目的としており、この試験の結果と海外の臨床試験の結果をふまえて、保険収載のうえ普及すべき治療法であるか検討され得るものと思われる。

本邦は、欧米諸国に比べドナー数がきわめて少なく、レシピエントに短期間に複数回の移植をすることが困難であることは明らかである。さらに、膵臓提供を受けても、膵島分離の結果が移植基準を満たさず移植に至らない場合も多く、他の移植医療よりもドナー不足の問題は深刻化し得る。また、本邦では膵島移植は組織移植として分類されており、これまでは脳死ドナーからの提供臓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臓を膵島移植に用いており、ほぼ全例脳死ドナーからの提供である欧米との成績比較は困難であった。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り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

れない場合には膵島移植への適応が検討される必要があるとされ、提供体制が整備された。2013年3月に「脳死ドナーからの膵島移植」も先進医療 B として承認され、同年4月から運用されている。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本邦初の膵島移植が京都大学にて実施された。脳死ドナーへのドナー適応拡大による提供数増加に加え、脳死下提供膵島を移植に用いることができれば、心停止ドナーと温阻血による組織障害が軽減され得る脳死ドナーとの違いが膵島移植に及ぼす影響の比較ができ、ドナーの allocation の基準の検討に有用となる可能性がある。

膵島移植の可能性と展望

膵島移植技術は、1型糖尿病へ根治療法の可能性を提供するのみならず、良性膵疾患への膵切除後自家膵島移植として、新たな発展を遂げている。とくに、難治性疼痛を抱える慢性膵炎患者に対する膵全摘/自己膵島移植術は、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確立されつつあり、近年その実施数が増加の一途をたどっている¹⁹⁾。慢性膵炎という病的な状態の膵であっても、全摘後に分離した膵島を門脈内に自家移植することで、一部の患者は膵全摘後もインスリンが不要な状態を維持でき、その

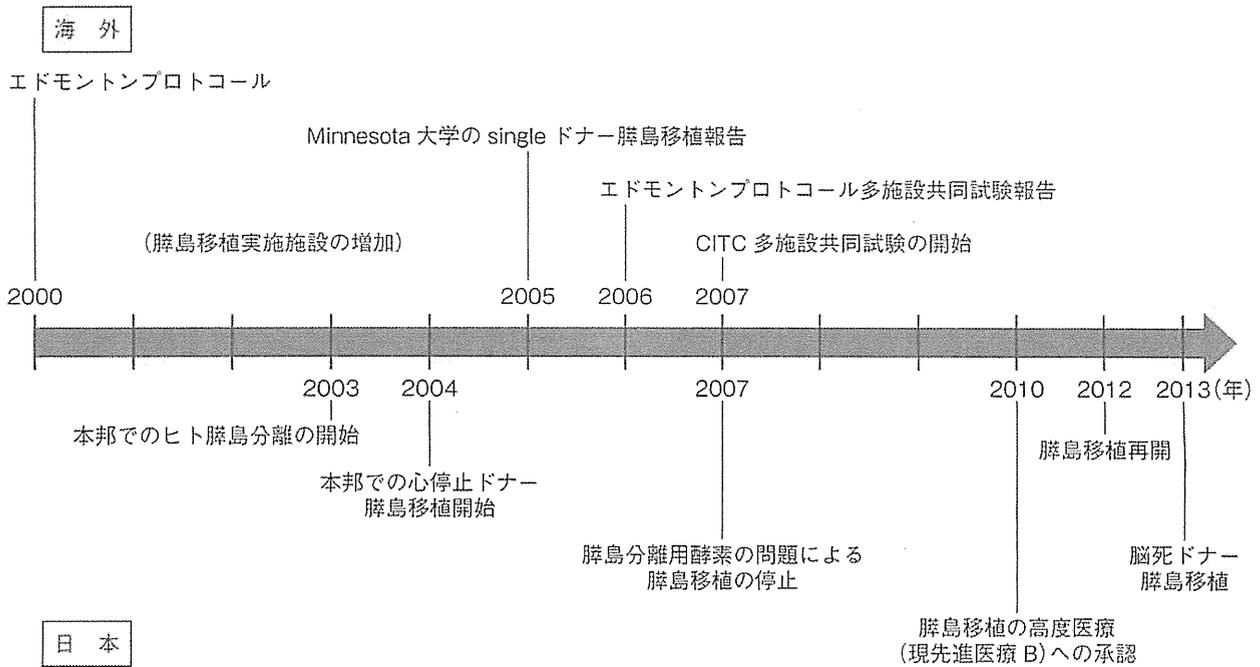


図3 海外および本邦における膵島移植の歩み

他多くの患者が、長時間作用型インスリンの1日1回投与のみで血糖コントロールが可能な状態を維持できる。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¹⁴⁾。慢性膵炎のほか、外傷後¹⁵⁾、良性膵腫瘍手術後¹⁶⁾などに応用されており、本邦でも、膵動静脈奇形や遺伝性膵炎などに対する膵全摘後に自家膵島移植が実施されている。

廃絶した膵β細胞の機能を回復するために、さまざまな再生医学的アプローチが検討されている。そのアプローチは、“Replacement”、“Reprogramming”そして“Regeneration”の“3R’s”に整理することができ、膵島移植は「Replacement」による治療アプローチであるといえる。ドナー不足問題の解決のための新たな“Replacement”による新たな治療アプローチとして、ブタ膵島を用いた異種膵島移植が現実化している。Minnesota 大学と Emory 大学により同時に発表された2論文で、遺伝子改変を受けていないブタをドナーとしたサルへの異種膵島移植において、長期生着の可能性が示され¹⁷⁾¹⁸⁾、現在、もっとも臨床応用可能性の高い異種移植手技であると考えられている。繁殖が容易なブタをドナーとする異種膵島移植はドナー不足を解決し得る魅力をもつが、臨床応用にあたっては、ブタ内因性レトロウイルス (PERV) 感染の可能性、ブタ繁殖から膵島分離・移植までにかかる費用の問題、長期生着率の向上などの解決が必要であ

る。

さらに、膵β細胞の機能回復においては、“Reprogramming”および“Regeneration”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¹⁹⁾やα細胞²⁰⁾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細胞自体が増殖機構を有することも示唆されている²¹⁾。“Reprogramming”および“Regeneration”によるβ細胞作成を膵島移植に付加することで移植成績の課題解決につながるの期待がある。また近年、本邦でもっとも大きな期待を集めるiPS細胞をはじめとする全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成できれば、その細胞を“Replacement”に用いることも可能となり、臓器(組織)不足の解決につながる事が期待できる。当科では、新たな“Replacement”の方法として、細胞シート工学技術による機能的膵島組織の作成に成功し²²⁾、糖尿病マウスの血糖正常化を達成しており²³⁾、今後再生医学的アプローチで作成されたインスリン産生細胞の新たな移植法に応用できる可能性を検討している。先行する膵島移植による“Replacement”の技術に、これら“3R’s”の新しい技術を導入することは、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がる事が期待される。

おわりに

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を紹介した。膵島移植は、図3に示すように、海外での実績をふまえて本邦の背景に合わせた実施体制を構築しながら実績を重ねてきた。課題の解決をめざした取り組みにより、重症低血糖発作を伴い、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して早期の確立が望まれる。さらに、この治療法の開発は、新たな疾患への治療オプションの提供や、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) Tsujimura, T., Kuroda, Y., Avila, J., Kin, T., Oberholzer, J., Shapiro, A. and Lakey, J. R. : Influence of pancreas preservation on human islet isolation outcomes : Impact of the two-layer method. *Transplantation*, 78 : 96~100, 2004.
- 2) Ricordi, C., Lacy, P. and Scharp, D. : Automated islet isolation from human pancreas. *Diabetes*, 38 (Suppl. 1) : 140~142, 1989.
- 3) Anazawa, T., Sato, Y., Saito, T., Tsuchiya, T., Kenjo, A., Kimura, T., Haga, J., Miyake, M., Waguri, S., Hazama, A. and Gotoh, M. : Improved islet yield and function by use of a chloride channel blocker during collagenase digestion. *Transplantation*, 92 : 871~877, 2011.
- 4) Anazawa, T., Matsumoto, S., Yonekawa, Y., Loganathan, G., Wilhelm, J. J., Soltani, S. M., Papas, K. K., Sutherland, D. E., Hering, B. J. and Balamurugan, A. N. : Prediction of pancreatic tissue densities by an analytical test gradient system before purification maximizes human islet recovery for islet autotransplantation/allotransplantation. *Transplantation*, 91 : 508~514, 2011.
- 5) Ballinger, W. F. and Lacy, P. E. : Transplantation of intact pancreatic islets in rats. *Surgery*, 72 : 175~186, 1972.
- 6) Shapiro, A. M., Lakey, J. R., Ryan, E. A., Korbitt, G. S., Toth, E., Warnock, G. L., Kneteman, N. M. and Rajotte, R. V. : Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N. Engl. J. Med.*, 343 : 230~238, 2000.
- 7) Shapiro, A. M., Ricordi, C., Hering, B. J., Auchincloss, H., Lindblad, R., Robertson, R. P., Secchi, A., Brendel, M. D., Berney, T., Brennan, D. C., Cagliero, E., Alejandro, R., Ryan, E. A., DiMercurio, B., Morel, P., Polonsky, K. S., Reems, J. A., Bretzel, R. G., Bertuzzi, F., Froud, T., Kandaswamy, R., Sutherland, D. E., Eisenbarth, G., Se-
gal, M., Preiksaitis, J., Korbitt, G. S., Barton, F. B., Viviano, L., Seyfert-Margolis, V., Bluestone, J. and Lakey, J. R. : International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 355 : 1318~1330, 2006.
- 8) Saito, T., Gotoh, M., Satomi, S., Uemoto, S., Kenmochi, T., Itoh, T., Kuroda, Y., Yasunami, Y., Matsumoto, S. and Teraoka, S. : Working Members of The Japanese Pancreas and Islet Transplantation Association : Islet transplantation using donors after cardiac death : Report of the Japan Islet Transplantation Registry. *Transplantation*, 90 : 740~747, 2010.
- 9) 穴澤貴行, 後藤満一 : 膵島移植症例登録報告 (2013). *移植*, 48 : 384~389, 2013.
- 10) Saito, T., Anazawa, T., Gotoh, M., Uemoto, S., Kenmochi, T., Kuroda, Y., Satomi, S., Itoh, T., Yasunami, Y., Kitamoto, T., Mohri, S. and Teraoka, S. : Actions of the Japanese Pancreas and Islet Transplantation Association regarding transplanted human islets isolated using Liberase HL. *Transplant. Proc.*, 42 : 4213~4216, 2010.
- 11) Bellin, M. D., Kandaswamy, R., Parkey, J., Zhang, H. J., Liu, B., Ihm, S. H., Ansite, J. D., Wilson, J., Bansal-Pakala, P., Balamurugan, A. N., Papas, K. K., Sutherland, D. E., Moran, A. and Hering, B. J. : Prolonged insulin independence after islet allotransplants in recipients with type 1 diabetes. *Am. J. Transplant.*, 8 : 2463~2470, 2008.
- 12) Hering, B. J., Kandaswamy, R., Ansite, J. D., Eckman, P. M., Nakano, M., Sawada, T., Matsumoto, I., Ihm, S. H., Zhang, H. J., Parkey, J., Hunter, D. W. and Sutherland, D. E. : Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA*, 293 : 830~835, 2005.
- 13) Blondet, J. J., Carlson, A. M., Kobayashi, T., Jie, T., Bellin, M., Hering, B. J., Freeman, M. L., Beilman, G. J. and Sutherland, D. E. : The role of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *Surg. Clin. North Am.*, 87 : 1477~1501, 2007.
- 14) Anazawa, T., Balamurugan, A. N., Bellin, M., Zhang, H. J., Matsumoto, S., Yonekawa, Y., Tanaka, T., Loganathan, G., Papas, K. K., Beilman, G. J., Hering, B. J. and Sutherland, D. E. : Human islet isolation for autologous transplantation : Comparison of yield and function using SERVA/Nordmark versus Roche enzymes. *Am. J. Transplant.*, 9 : 2383~2391, 2009.
- 15) Jindal, R. M., Ricordi, C. and Shriver, C. D. : Autologous pancreatic islet transplantation for severe trauma. *N. Engl. J. Med.*, 362 : 1550, 2010.
- 16) Oberholzer, J., Mathe, Z., Bucher, P., Triponez, F., Bosco, D., Fournier, B., Majno, P., Philippe, J. and Morel, P. : Islet autotransplantation after left pancreatectomy for non-enucleable insulinoma. *Am. J. Transplant.*, 3 : 1302~1307, 2003.
- 17) Hering, B. J., Wijkstrom, M., Graham, M. L., Härdstedt, M., Aasheim, T. C., Jie, T., Ansite, J. D., Nakano, M., Cheng, J., Li, W., Moran, K., Christians, U., Finnegan, C.

- Mills, C. D., Sutherland, D. E., Bansal-Pakala, P., Murtaugh, M. P., Kirchof, N. and Schuurman, H. J. : Prolonged diabetes reversal after intraportal xenotransplantation of wild-type porcine islets in immunosuppressed nonhuman primates. *Nat. Med.*, 12 : 301~303, 2006.
- 18) Cardona, K., Korbitt, G. S., Milas, Z., Lyon, J., Cano, J., Jiang, W., Bello-Laborn, H., Hacquoil, B., Strobert, E., Gangappa, S., Weber, C. J., Pearson, T. C., Rajotte, R. V. and Larsen, C. P. : Long-term survival of neonatal porcine islets in nonhuman primates by targeting costimulation pathways. *Nat. Med.*, 12 : 304~306, 2006.
- 19) Zhou, Q., Brown, J., Kanarek, A., Rajagopal, J. and Melton, D. A. : In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature*, 455 : 627~632, 2008.
- 20) Collombat, P., Xu, X., Ravassard, P., Sosa-Pineda, B., Dussaud, S., Billestrup, N., Madsen, O. D., Serup, P., Heimberg, H. and Mansouri, A. : The ectopic expression of Pax4 in the mouse pancreas converts progenitor cells into alpha and subsequently beta cells. *Cell*, 138 : 449~462, 2009.
- 21) Nir, T., Melton, D. A. and Dor, Y. : Recovery from diabetes in mice by beta cell regeneration. *J. Clin. Invest.*, 117 : 2553~2561, 2007.
- 22) Shimizu, H., Ohashi, K., Utoh, R., Ise, K., Gotoh, M., Yamato, M. and Okano, T. : Bioengineering of a functional sheet of islet cells for the treatment of diabetes mellitus. *Biomaterials*, 30 : 5943~5949, 2009.
- 23) Saito, T., Ohashi, K., Utoh, R., Shimizu, H., Ise, K., Suzuki, H., Yamato, M. and Okano, T. : Reversal of diabetes by the creation of neo-islet tissues into a subcutaneous site using islet cell sheets. *Transplantation*, 92 : 1231~1236, 2011.



定価 (本体2,800円+税)

1. 虚血性腸疾患の成因と分類および外科治療の留意点
 …… 札幌医科大学消化器・総合・乳腺・内分泌外科 平田 公一
2. 虚血性腸疾患周術期管理の基礎
 …… 慶應義塾大学医学部一般消化器外科 鶴田 雅士
3. 虚血性腸疾患の診断と治療
 - 1) 腸間膜動脈血栓症
 …… 日本医科大学消化器外科 山田 岳史
 - 2) 腸間膜静脈血栓症
 …… 昭和大学医学部消化器・一般外科 村上 雅彦
 - 3) 非閉塞性腸間膜虚血症 (NOM)
 - (1) 診断
 …… 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 消化器・移植外科学 石山 宏平
 - (2) 治療
 …… 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科移植・消化器外科 藤田 文彦
 - (3) HyperEye Medical System™
 …… 国際医療福祉大学三田病院外科 似島 修弘
 - 4) 腸管虚血と腸管壁内気腫
 …… 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科 由芽 隆文
4. 薬物に由来する虚血性腸疾患
 …… 横浜市立市民病院炎症性腸疾患科 辰巳 健志
5. 放射線性腸炎
 …… 東京大学大学院医学系研究科腫瘍外科 瀧山 博年

膵島移植

- 膵島移植
- 1型糖尿病
- 心停止ドナー
- 脳死ドナー

Author あなざわ たくみ 穴澤貴行, ごとう みのり 後藤満一

福島県立医科大学臓器再生外科

Headline

1. 膵島移植は、重症低血糖発作を伴う1型糖尿病患者に対し、血糖変化に応答したインスリン分泌を可能にする治療として位置づけられている組織移植治療である。
2. 従来から行われている膵臓移植に比べ、低侵襲で、移植手術に起因する合併症が少ない治療法であるが、複数回の移植が必要であることや、長期成績に改善の必要性があるといった課題がある。
3. 膵島移植の長期成績の改善を目指したプロトコールを導入し、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。
4. 従来はおもに心停止ドナーが膵島提供ドナーとして想定されてきたが、近年、膵臓移植に適さない脳死ドナーの場合にも膵島提供可能な体制が整備され、移植成績の改善や提供臓器の有効利用といった意義がもたらされることが期待されている。

はじめに

β 細胞の破壊性病変によりインスリン分泌能が廃絶した1型糖尿病では、糖尿病専門医の厳格なインスリン治療によっても、血糖変動幅が大きく、安定した血糖コントロールの維持が困難な場合がある。高度の血糖不安定性により、無自覚低血糖および低血糖昏睡をきたしうる場合では日常生活は著しく障害され、腎症、神経障害、網膜症といった糖尿病合併症の発症に至れば、生命予後にも影響を及ぼしうる。膵島移植は、1型糖尿病患者に対し、血糖変化に応答したインスリン分泌を可能にする治療として位置づけられている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と治療疾患対象はほぼ同一とされるが、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膵臓移植に比べ、ドナーより提供された膵臓から膵島組織のみを特殊な技術を用いて分離し、局所麻酔下に門脈内に輸注する膵

島移植は、侵襲性が低いという利点をもつ。わが国では現在、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。本稿では膵島移植の現況と今後の展望について概説する。

1型糖尿病治療における膵島移植の意義

1型糖尿病とは、自己免疫性あるいは特発性の原因により β 細胞の破壊が起こり、通常は絶対的なインスリン欠乏状態に陥る疾患である。1型糖尿病では一般に、生涯にわたるインスリン治療を続ける以外に治療法はなく、糖尿病患者の大半を占める2型糖尿病とは原因および治療法が異なる。糖尿病専門医によるインスリン治療によっても、血糖コントロールが不良で重症な低血糖発作をきたすような1型糖尿病に対しては、血糖の変化に応じたインスリン分泌を可能にする治療が理想的である。膵臓移植と膵島移植は、血糖の自動調節能を有する β 細胞を含む膵臓あるい

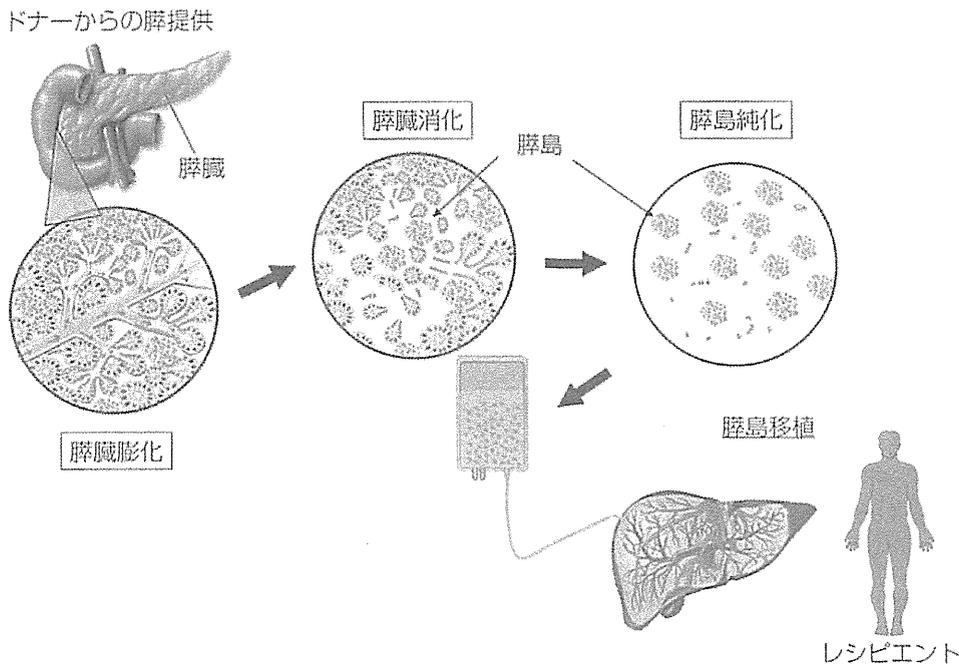


図1 膵島分離・移植の過程

表1 膵島移植に関連する有害事象

有害事象	頻度
貧血	3
下痢	1
口内炎	1
腎機能障害 腎不全	1
腹腔内出血	1
急性上気道炎	1
頸部膿瘍	1
下腿蜂窩織炎からの敗血症	1

■ 手術に関連した事象
 対象：2004～2007年までに実施された18症例

は膵島組織を移植することによって、1型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る膵臓移植は、米国を中心として全世界で35,000例以上施行され¹⁾、確立した医療として定着している。腎不全を合併する1型糖尿病患者に、腎移植と同時に膵腎同時移植が最も多く実施されているが、膵単独移植や腎移植後膵移植も行われている。しかし、血管吻合を伴う難易度の高い手術を必要とし、移植術そのものに起

因する重篤な合併症も起こりうる。一方、膵島移植は提供された膵臓から特殊な技術を用いて膵島組織のみを分離し、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、膵島組織を点滴の要領で輸注する侵襲性の低い治療法である(図1)。これまでわが国で臨床研究として実施されてきた膵島移植実施34回/18症例では、移植術に起因する合併症は門脈穿刺に伴う腹腔内出血が1例認められたのみで、その他の有害事象は免疫抑制薬に起因する事象に限られており(表1)、安全性の高い移植治療として期待されている。

膵島移植の臨床実施はすでに1970年代に始まっていたが²⁾、International Islet Transplantation Registryからの報告³⁾では、1990～1999年における膵島移植後1年の膵島生着率が41%、移植後1年以降のインスリン離脱率が11%と、その成績は、一般的な医療として確立するには不十分であった。しかし、2000年に、カナダ・エドモントンにあるアルバータ大学から報告された「エドモントン・プロトコル」の報告⁴⁾により、膵島移植は現実的

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。このプロトコルでは、良質な膵島を十分量分離する膵島分離法をもとに、腎機能障害のない症例で膵島単独移植が行われ、免疫抑制薬としてはシロリムス (sirolimus) を中心にダクリズマブ (daclizumab) と低容量のタクロリムス (tacrolimus) を組み合わせ、ステロイドを使用せず、分離した膵島はただちに移植し、移植膵島が十分な量に達するまで異時性に複数回移植された。この報告においては、膵島移植を受けた1型糖尿病患者全員がインスリンより離脱したとされた。エドモントン・プロトコルは、その後欧米の多施設が共同して第3相試験が行われた。2006年になされた最終報告⁵⁾により、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、長期的にインスリン離脱を継続することは難しいとも結論づけられている。

わが国における膵島移植実施体制

わが国における膵島移植は、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。膵島移植の実施施設の認定は、膵島の分離・移植が可能であることを確認するための施設基準をもとに日本膵・膵島移植研究会内の施設認定委員会で検討し認定を行っている。その内容は、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分離・移植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、門脈穿刺の経験、糖尿病専門医などの協力、および免疫抑制薬の豊富な使用

経験などの諸項目である。2014年4月現在、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は、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形で地域を分担しブロック体制を形成している（図2）。

膵グラフトのドナーとしては脳死・心停止ドナーが想定されており、ドナーの適応としては、①ドナー年齢は原則70歳以下とし、②温阻血時間は原則として30分以内、③感染症等の除外項目は日本組織移植学会の「ヒト組織を利用する医療行為に関するガイドライン」に基づき、④摘出膵保存はUW液による単純浸漬保存あるいは二層法を用いることが望ましいとする。また、⑤糖尿病（HbA1c 6.0%以上）を除外し、その他アルコール依存症、膵炎、膵の機能的・器質的障害を認めるものは除外する、と定められている。

わが国では膵島移植は組織移植として分類されており、これまで脳死ドナーは主として臓器移植である膵臓移植のドナーとして想定されてきた。しかし、2011年の臓器移植法改正後、脳死ドナーは増加したが、様々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散見されるようになったことを受けて、提供臓器の有効利用により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島移植への適応が検討され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わが国初の膵島移植が京都大学にて実施された。

膵島移植のおもな適応患者の基準は、①内因性インスリン分泌が著しく低下し、インス

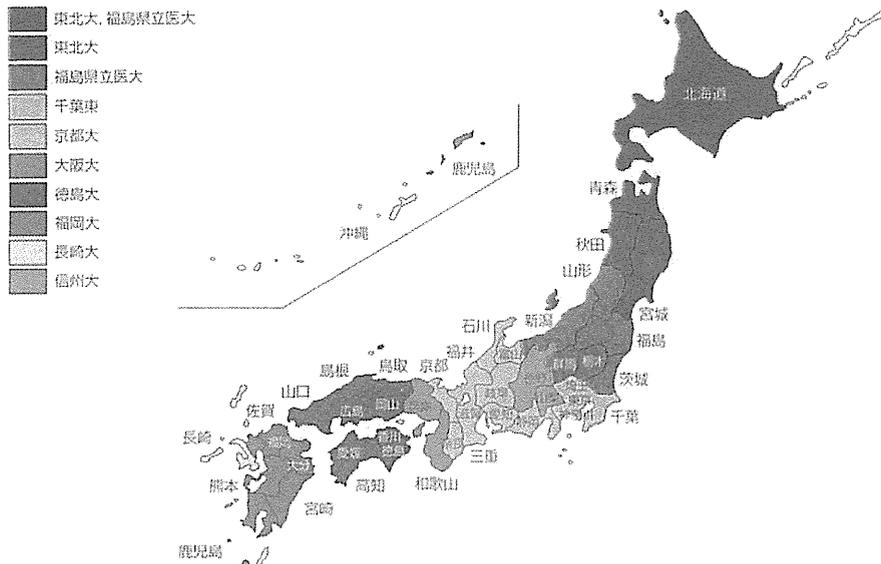


図2 腎臓移植実施施設と担当地域 (2014年3月時点)

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。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。糖尿病性腎症に関しては、腎臓単独移植の場合はIII A期までを適応とし、腎移植後腎臓移植症例では、移植後6か月以上経過し、クレアチニン1.8 mg/dL以下で直近6か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。レシピエント候補者情報は、現時点では腎臓移植班事務局(福島県立医大臓器再生外科内)で一元管理されている。糖尿病内科の主治医が「腎臓移植適応判定申請書」を作成し、「腎臓移植適応判定に関する承諾書」を添え腎臓移植班事務局に送付する。腎臓移植班事務局は糖尿病専門医からなる腎臓移植適応検討委員会に適応検討および適応判定の要請をし、適応とされた場合、候補者として登録されることとなっている。

腎臓移植は、ドナーから腎臓提供を受けても

全例移植が実施できるわけではない。実施するにあたっては、分離した腎臓を移植に供するか否かについての一定の基準を満たす必要がある。腎臓分離後にレシピエント体重当たり5,000 IEQ/kg以上の取量があり、純度30%以上、組織量10 mL未満、viability 70%以上、エンドトキシン5 IU/kg未満、グラム染色陰性などの基準を腎臓分離の結果が満たした場合に腎臓移植が行われる。

わが国における腎臓移植の臨床成績

わが国では2003年に初めてのヒト腎臓分離が行われ、2004年に初めて臨床腎臓移植が実施された。以降しばらくは、腎臓移植はエドモントン・プロトコールに準じて実施され(4, 5)、2007年12月までに65回のヒト腎臓分離が行われた。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)に対して腎臓移植が行われた。エドモントン・プロトコールでは1症例に対し3回の移植を予定しているが、わが国では欧米に比して極めてドナー数が少ないことが影響し、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。2007年までのわが国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⁶⁾。膵島生着率について海外の成績と比較するにあたっては、わが国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、わが国では移植を受けた18人のうち3回移植を受けられたレシピエントは6名に過ぎず、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、などの背景を考慮する必要があるものと思われる⁶⁾。

2007年3月に、膵島分離過程に使用するコラゲナーゼを産生する微生物の培養工程にウシ脳抽出物が使用されていることが判明し、伝達性海綿状脳症感染の可能性への懸念から、ヒトへの組織移植における使用は差し控えることとなった。その結果、臨床膵島移植が2012年6月まで一時的に停止する事態がもたらされた。この停止期間に、膵島移植の問題点とその解決策について、All Japan体制で議論され、現在は臨床成績の改善が期待されるプロトコルにて、後述する臨床試験が実施されている。

膵島移植の問題点と今後の展望

海外でのエドモントン・プロトコルの臨床成績、およびわが国で臨床研究として実施されてきた膵島移植の臨床成績より、いくつかの課題が明らかとなった。特に、膵島移植の成功には1人のレシピエントに複数回の分離・移植が必要で、ドナー不足の問題が他の移植よりも大きな問題になりうる点と、移植

後の長期成績の改善が必要であるという点が重要課題であると認識された。

米国ミネソタ大学のグループは、厳格な基準に基づいて選んだ1型糖尿病患者に、1人のドナーから得られた膵島を短期間の培養後に移植し、初回の導入療法に抗胸腺細胞免疫グロブリン、抗TNF α 抗体を用いて、低容量カルシニューリン阻害薬、シロリムス主体の維持療法を行ない、全例1回の移植でインスリン離脱し、長期のインスリン離脱状態を維持していることを報告した⁷⁾。この方法を膵島移植の一般的なプロトコルとして確立すべく、欧米では多施設共同での第III相臨床試験が計画・実施された。既に症例登録は終了し、近くその結果が公表される予定となっている。このプロトコルの確立により移植効率の改善と長期成績の改善の達成が期待される。

わが国は、欧米諸国に比べドナー数が極めて少なく、レシピエントに短期間に複数回の移植をすることが困難であることは明らかである。また、これまでは脳死ドナーからの提供臓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臓を用いる、という特有性を有しており、欧米との成績比較により課題が指摘されてきた。わが国でも、移植効率の改善と長期成績の改善は大きな課題であり、課題解決を目的に、前述の抗胸腺細胞免疫グロブリン、抗TNF α 抗体による導入療法を踏襲したプロトコルを作成し、先進医療Bとしての承認を得たうえで、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薬の減量、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を目的としている。

また、前述のように、改正臓器移植法施行後のドナー状況に変化をふまえ、膵臓移植には適さないと考えられた脳死下提供膵を膵島移植に利用する体制の構築が必要とされ、「脳死ドナーからの膵島移植」も先進医療の枠組みで実施できるよう厚生労働省へ申請し、2013年3月に「脳死ドナーからの膵島移植」も先進医療Bとして承認され、同年4月から運用されている。脳死ドナーへのドナー適応拡大による提供数増加に加え、脳死下提供膵島を移植に用いることができれば、膵島移植の成績改善が得られる可能性も指摘されている。この膵島移植臨床試験により、移植の安全性と有効性が確認されることが、今後のわが国

での発展において極めて重要であると思われる。

おわりに

本稿では、膵島移植の現況と課題解決に向けた展望について概説した。重症低血糖発作を伴い、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して、この低侵襲で理想的な治療法の早期確立が望まれる。わが国での確立にはドナー不足という大きな障害の克服が必要であり、移植医だけでなく、臓器・組織提供関係者との強い連携が必要であると思われる。

- 参考文献
- 1) Gruessner AC: 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud* 8:6-16, 2011
 - 2) Najarian JS, et al.: Human islet transplantation: a preliminary report. *Transplant Proc* 9: 233-236, 1977
 - 3) Brendel MD, et al.: International islet transplant registry report. University of Giessen, Germany, 2001
 - 4) Shapiro AM, 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
 - 5) Shapiro AM, et al.: International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 355:1318-1330, 2006
 - 6) 穴澤貴行, 他: 膵島移植症例登録報告 (2013). *移植* 48:384-389, 2013
 - 7) Hering BJ, et al.: Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 293:830-835, 2005

著者連絡先 (〒960-1295) 福島県福島市光が丘1番地 福島県立医科大学臓器再生外科 穴澤貴行

膵島移植症例登録報告 (2014)

日本膵・膵島移植研究会膵島移植班

Islet transplantation in Japan —Report from Japanese Islet Transplantation Registry—

The Japanese Pancreas and Islet Transplantation Association

【Summary】

Islet transplantation can relieve glucose instability and problems with hypoglycemia while the graft is functioning. However, the long-term results of islet transplantation pointed to the need for progress improving islet graft function. We started the phase II clinical trial with type 1 diabetes patients for islet transplantation using both brain-dead donors and DCD to evaluate ATG induction and TNF inhibition protocol. Primary endpoints are the proportion of subjects with HbA1c < 7.4% and who are free of severe hypoglycemic events one year after the first islet cell infusion. This trial would play a critical role in establishing islet transplantation in Japan.

Keywords: Japanese Pancreas and Islet Transplantation Association, clinical trial, islet transplantation, type 1 diabetes mellitus

I. はじめに

重症低血糖発作を合併する1型糖尿病に対する低侵襲移植療法である膵島移植は、本邦では組織移植に分類され、主に心停止ドナー膵から分離された膵島を移植に供する特色を有し実績を重ねてきた。膵島分離用酵素の問題を機にその実施は一時停止したが¹⁾、その後、製造過程の問題を解決した安全性の高い膵島分離用酵素が入手可能となり、新規免疫抑制療法の安全性・有効性の評価を目的とした臨床試験が計画され、2012年6月より臨床膵島移植が再開されている。さらに、臓器移植法改正後のドナー状況の変化を受け、膵臓移植には適さないと考えられた脳死下提供膵を膵島移植に利用する体制の構築が必要とされ、「脳死ドナーからの膵島移植」の実施が、2013年4月より開始された。本稿では、2013年末までの膵島移植の実施状況と課題について報告する。

II. 対象と方法

膵島移植実施体制の現状と2013年12月末までの膵島移植レシピエント候補者登録数、2007年までに実

施された膵島移植症例の生着率について簡潔に述べる。2012年6月の膵島移植実施体制再開後、2013年12月末までに、5例の膵島分離と2例の膵島移植が実施された。これらの膵島分離成績について報告し、さらに膵島移植臨床試験の進捗状況と今後の展望について報告する。なお、2012年以降に実施した膵島移植は臨床試験として実施されているため、詳細な成績については試験終了後公表される予定である。

1. 膵島移植施設認定および実施体制

日本膵・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、新たに膵島移植実施施設の申請があった場合はこの施設基準をもとに日本膵・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²⁾。2013年12月末現在、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9施設が認定されている。2013年4月に岡山大学が認定施設一時取り下げとなったが、2013年9月に信州大学が新たに認定され、施設数としては昨年末から変化はない。膵臓摘出から

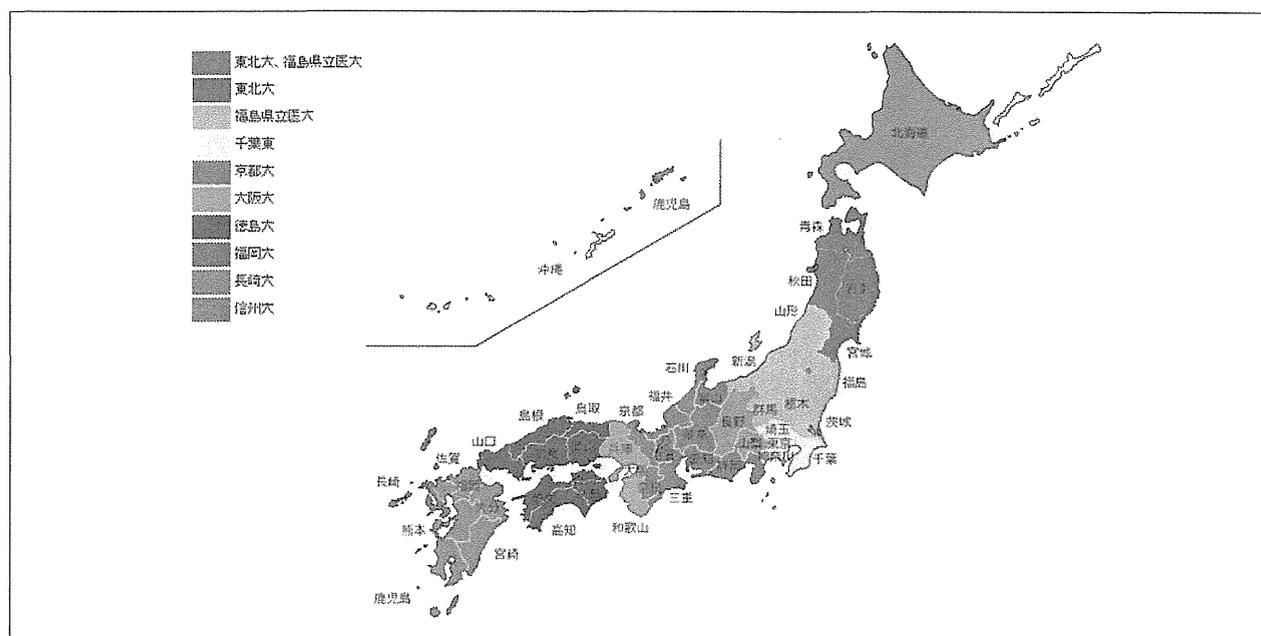


図1 膵島移植実施体制(2013年12月末現在)

※北海道は福島医大と東北大が交互に担当。茨城県は北部は福島医大、南部は千葉東、淡路島は徳島大が担当。沖縄は、2013年末現在担当施設なし。

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は日本膵・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。2013年末現在のシェアリング体制を図1に示す。また、先行して移植施設として認定されていた6施設(東北大学、福島県立医科大学、国立病院機構千葉東病院、京都大学、大阪大学、福岡大学)においては膵島移植を先進医療Bとして実施できる体制にある(先進医療技術名:重症低血糖発作を伴うインスリン依存性糖尿病に対する脳死または心停止ドナーからの膵島移植)。

2. レシピエントの適応と選択基準

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、②1型糖尿病発症から5年以上経過し、③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、④原則として75歳以下の患者、としている。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である。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ンの上

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。これらの適応を満たした症例は、日本膵・膵島移植研究会内膵島移植班事務局へ登録され、レシピエント選択基準をもとに選択される²⁾。また、現在実施されている臨床試験への参加希望者に対してはさらに、安全性および有効性への影響を考慮した適格基準、除外基準を定めている。年齢が20歳から65歳までで、糖尿病専門医によるインスリン強化療法を行っており、12カ月の間に1回以上の重症糖尿病発作の既往があることを主な適格基準としており、BMI 25 kg/m²以上、インスリン必要量が0.8 IU/kg/日以上あるいは55U/日以上、過去1年間に複数回測定したHbA1c値(NGSP値)の平均値が10.4%以上、eGFR 60 ml/min/1.73m²以下、等といった項目を除外基準として定めている(UMIN試験ID:UMIN00003977)。

Ⅲ. 結果と考察

1. レシピエント候補者登録状況

膵島移植の適応基準に基づき²⁾2013年12月末の時点で延べ180名が登録され、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

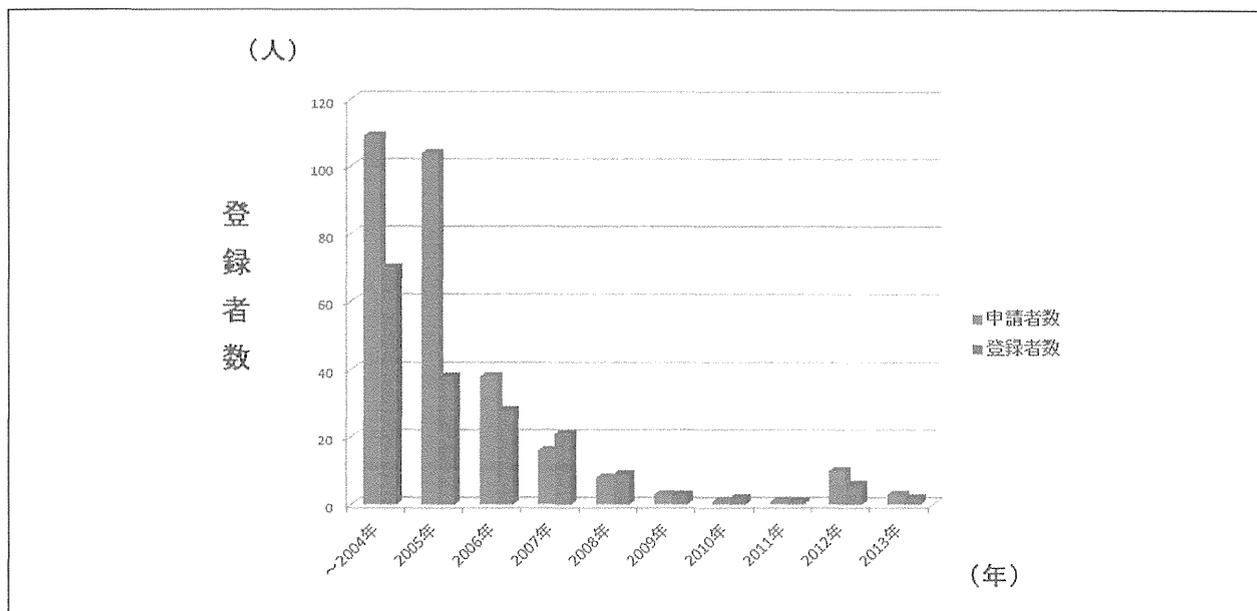


図2 新規登録者数の推移

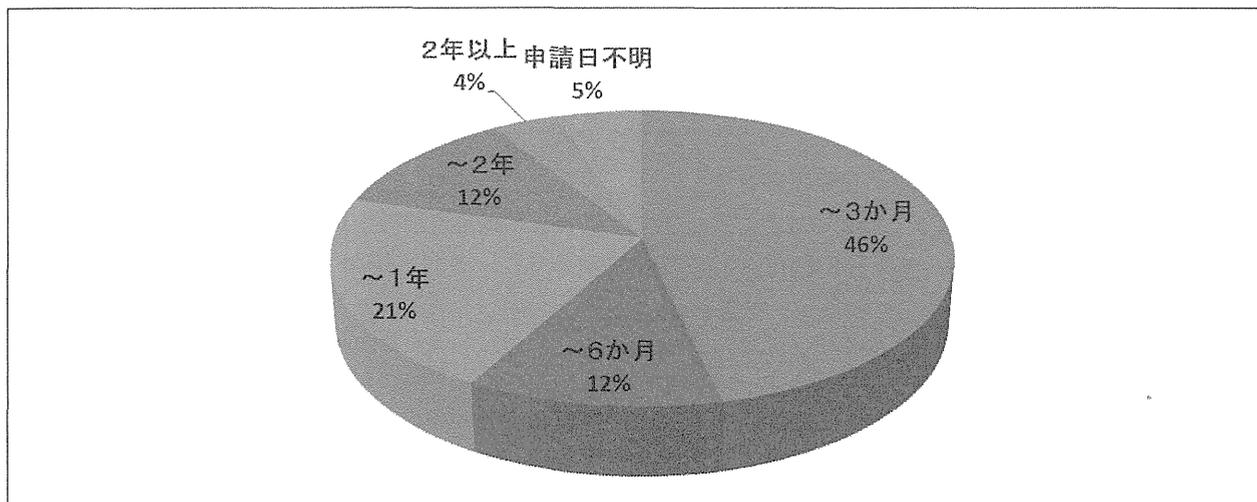


図3 申請から登録までの期間

る。この候補者のうち、臨床試験参加希望者には、臨床試験の適格性調査を行い、適格性が確認されれば臨床試験参加予定者として登録され、髒島移植の実施は臨床試験のプロトコールに従って行われる。臨床試験参加の希望のない候補者および臨床試験参加の適応のない候補者は、臨床試験ではなく従来通りの各施設の臨床研究の形式にて髒島移植が実施される。2000年以降の新規登録者数の推移を図2に示し、申請から登録までに要する期間を図3に示す。申請者数、登録者数とも2007年の髒島移植停止を機に減少している。申請から登録までの日数は3カ月以内が最も多い

が、慎重な適応判断が必要であるため半年や1年を超えるケースも少なくない。髒島移植実施件数が少なく、登録患者の待機日数は年々延長していたが、2013年中に移植が実施されたことにより平均待機日数の減少が得られた(図4)。今後も実施件数増加が望まれる。

2. 髒島移植成績(髒島移植臨床試験開始以前)

まず、髒島移植停止前、すなわち髒島移植臨床試験開始以前までの移植成績の概要を報告する。本邦では2003年に初めての臨床髒島分離が行われ、2004年に初めて臨床髒島移植が実施された。以降、2007年12

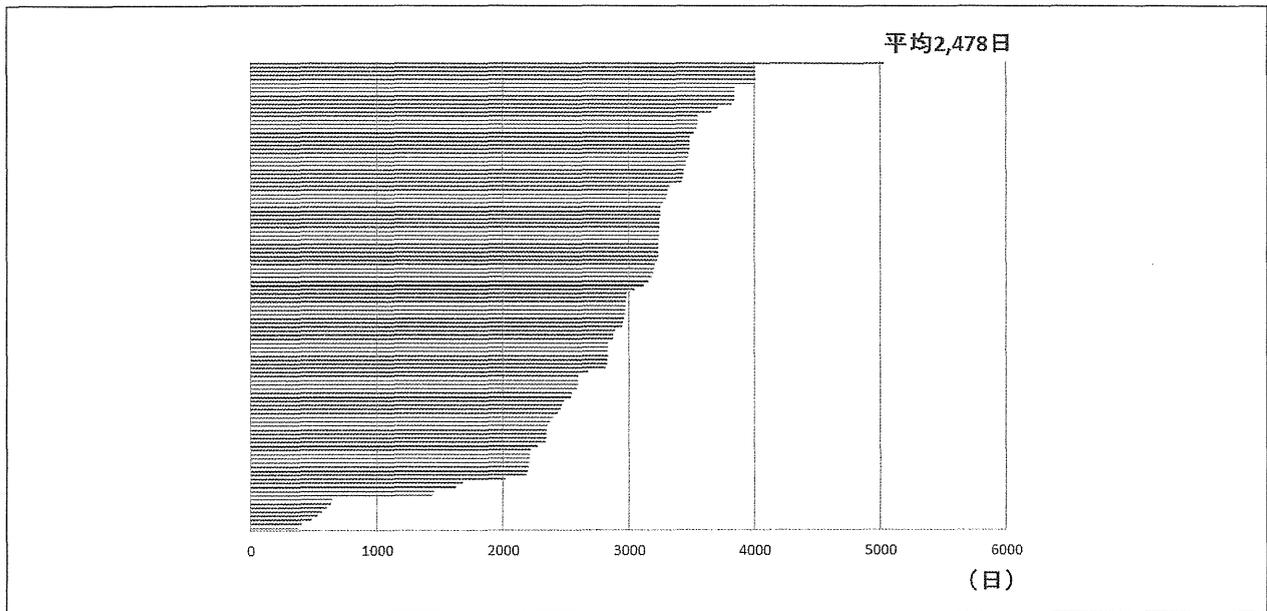


図4 レシピエント候補者の待機期間

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、このうち34回が移植の条件を満たしていたため18症例（男性5例、女性13例）に対して膵島移植が行われた。膵島移植後の免疫抑制プロトコールはエドモントン・プロトコールに準じて実施された¹³⁾。エドモントン・プロトコールでは1症例に対し3回の移植を想定しているが、本邦では背景にあるドナー不足の影響と、膵島分離用酵素の問題による臨床膵島移植実施の一時停止による影響で、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を達成したが、インスリン離脱の最長期間は214日間であった。本邦における膵島移植症例にエドモントン・プロトコールによる膵島移植の多施設共同研究³⁾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(図5)。膵島生着率について海外の成績と比較するにあたっては、本邦での移植実施例はすべてMaastricht classificationのCategory I (Dead on arrival), category II (Unsuccessful resuscitation) and category V (Unexpected cardiac arrest in an intensive care patient)に当てはまる「Uncontrolled」心停止ドナー¹⁴⁾からの提供であること、本邦では移植を受けた18人のうち3回移植を受けら

れたレシピエントは6名に過ぎず、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、などの背景を考慮する必要がある。

3. 膵島移植臨床試験

これまでの膵島移植のプロトコールでは、移植膵島の長期生着が困難であるという点が今後の一般医療化に向けての問題であると認識された。海外では、Anti-thymocyte globulin, 抗TNF α 抗体 (Etanercept) による導入療法に続いて、低容量 tacrolimus, sirolimus または mycophenolate mofetil を用いた維持療法を行う方法により、膵島移植の長期成績が改善したとの報告を受け⁵⁾、このプロトコールを採用した多施設共同第III相臨床試験が北米を中心に実施されている。すでに症例登録は完了し、2014年中に移植後のフォローアップが終了し結果が示される見込みである。本邦でもこのプロトコールを踏襲し、本邦の薬剤入手の状況も踏まえ sirolimus を mycophenolate mofetil に替えたプロトコールを作成し(図6)、多施設共同での第II相臨床試験の実施体制が整えられた。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を目的としている。主要エンドポイントは、初回移植から1年後にHbA1c値<7.4%であり、かつ初回移植後90日から移植後365日にかけて重症低血糖

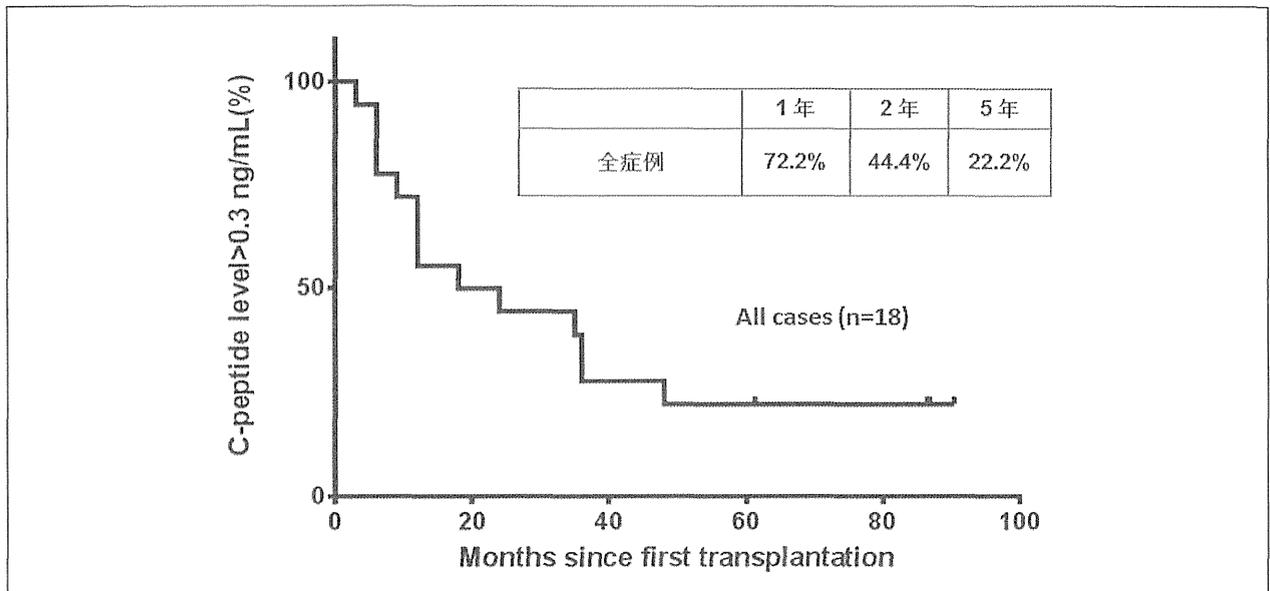


図5 膵島移植後生着率（2007年までの実施症例）

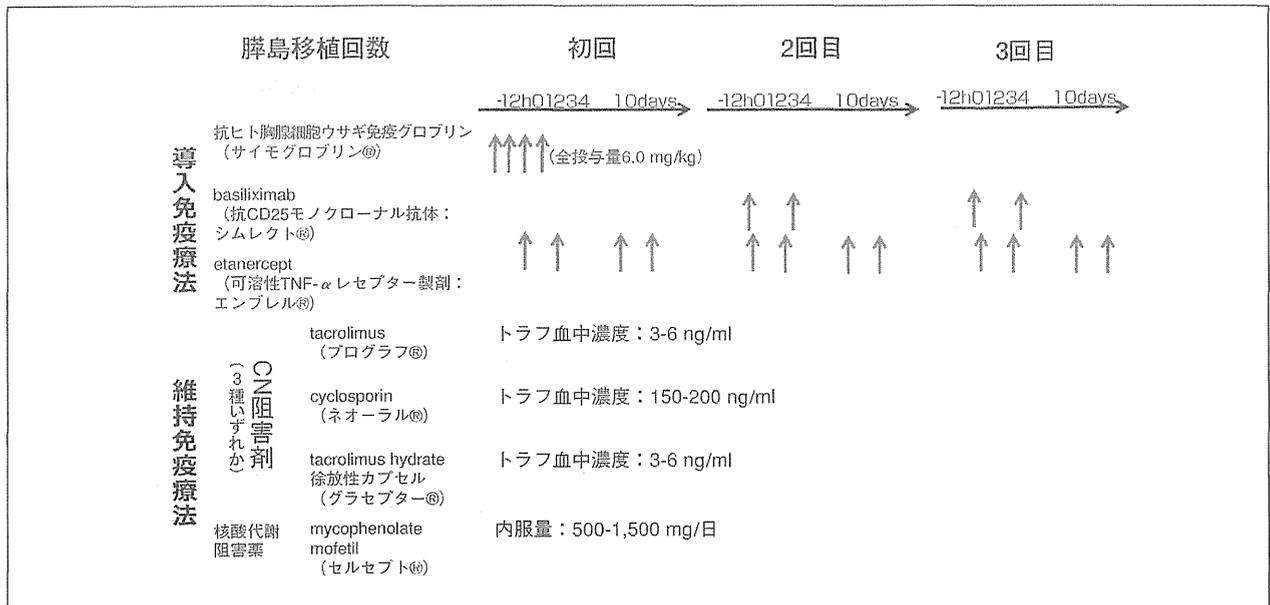


図6 膵島移植臨床試験の免疫抑制プロトコール

発作が消失した患者の割合、としている。臨床試験推進拠点（東北大学病院臨床試験推進センターおよび先進医療振興財団）の支援を得て質の高い臨床試験体制が整備されている。

膵島移植は、これまで主に心停止ドナーを対象としていたが、改正臓器移植法施行後脳死ドナー増加と心停止ドナー減少の傾向が認められている。一方、脳死下提供膵島を移植に用いることができれば膵島移植の生着率の改善が得られる可能性が指摘されている。そ

のため、膵臓移植には適さないと考えられた脳死下提供膵を膵島移植に利用する体制の構築が必要とされ、「脳死ドナーからの膵島移植」も高度医療の枠組みで実施出来るよう厚生労働省へ申請し、2013年3月に「脳死ドナーからの膵島移植」が先進医療Bとして承認され、同年4月から運用されている。

4. 臨床試験進捗状況と臨床試験開始後の膵島分離成績
膵島移植実施体制が整備されたことを受け、2012年6月に膵島移植のための膵臓提供が再開され、2013

表1 膵島移植臨床試験開始後の膵島分離結果

	ドナー	年齢	性別	BMI	HbA1c (%)	温阻血時間 (分)	保存法	膵島分離酵素	膵島収量 (IEQ)
1	心停止	30代	女	20.2	5.8	11	二層法	Liberase MTF	182,910
2	心停止	10代	男	19.1	5.4	19	二層法	Liberase MTF	81,889
3	脳死	30代	女	22.6	4.9	0	二層法	Liberase MTF	238,266
4	脳死	60代	女	17.6	5.6	0	二層法	Liberase MTF	362,680 →移植
5	心停止	40代	女	19.8	5.5	15	二層法	Liberase MTF	446,000 →移植

年末までに5件の膵島分離が実施された。膵島移植再開後は、製造過程の問題を解決した安全性の高い膵島分離用酵素 (Liberase MTF, ロシユ社)⁶⁾が膵島分離に使用されている。5例のうち、3例が心停止下臓器提供で、2例が脳死下臓器提供であった。5例中直近の2例で膵島移植の基準²⁾を満たし、新しい免疫抑制プロトコールによる膵島移植が実施された(表1)。2013年10月の脳死ドナーからの提供による膵島移植は、本邦初の脳死膵島移植であり、特筆に値する。膵島移植の臨床成績についての詳細は、臨床試験終了後に報告されるが、これまでのところ重篤な有害事象の報告はなく、試験は継続している。

IV. 今後の展望

脳死ドナーからの膵島提供が可能となり、今後は膵島移植の成績を踏まえた膵臓移植とのアロケーションも今後の重要な課題となる。また、膵島移植は組織移植の範疇に分類されているため、コーディネーション体制が複雑化しており、さらに組織移植コーディネーターの不足や臓器移植側との連携体制など膵島提供体制には多くの課題が指摘されている。低侵襲で効果的な医療を望む1型糖尿病患者への新たな治療オプションの提示という意義に加え、提供臓器の有効利用によりドナーの意思をより活かす上でも膵島移植は重要な役割を有している。今後も、さまざまな問題点を丁寧に解決しながら、一般的な医療としての確立されることが望まれる。

V. おわりに

日本膵・膵島移植研究会を中心に、日本移植学会や

日本組織移植学会等の関係各所と連携しながら、膵島移植を1型糖尿病の一つの治療選択肢として確立するための取り組みを誌上で報告した。関係各位に対し、稿を終えるに当たり感謝の意を表したい。

文責：日本膵・膵島移植研究会膵島移植班事務局
穴澤貴行，後藤満一

文献

- 1) 穴澤貴行，後藤満一．膵島移植の現況．膵臓 2011; 26: 169-175.
- 2) 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：膵島移植研究会，2006.
- 3) Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, *et al.* I International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1318-1330.
- 4) Blackstock M, McKeown DW, Ray DC. Controlled organ donation after cardiac death: potential donors in the emergency department. *Transplantation*. 2010; 89: 1149-1153.
- 5) Hering BJ, Kandaswamy R, Ansite JD, *et al.* Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005; 293: 830-835.
- 6) O'Gorman D, Kin T, Imes S, *et al.* Comparison of human islet isolation outcomes using a new mammalian tissue-free enzyme versus collagenase NB-1. *Transplantation* 2010; 90: 255-259.

A Novel Resting Strategy for Improving Islet Engraftment in the Liver

Takuya Jimbo,¹ Akiko Inagaki,² Takehiro Imura,² Satoshi Sekiguchi,¹ Yasuhiro Nakamura,³ Keisei Fujimori,¹ Jun-ichiro Miyagawa,⁴ Noriaki Ohuchi,¹ Susumu Satomi,¹ and Masafumi Goto^{1,2,5}

Background. Several studies have revealed that posttransplant insulin treatment is beneficial to rest the islet grafts. However, insulin infusion per se is not enough to completely suppress the heavy workload arising caused by postprandial hyperglycemia. Therefore, the present study examined whether short-term fasting combined with insulin treatment could effectively prevent graft exhaustion after intraportal islet transplantation.

Methods. A marginal dose of syngeneic rat islet grafts were transplanted intraportally into the control, insulin-treated, and insulin+rest groups of streptozotocin-induced diabetic rats. The control group fed freely without insulin treatment, and the other groups were continuously treated with an optimal amount of insulin to maintain normoglycemia. In addition, the insulin+rest group fasted and received total parenteral nutrition during the 2 weeks after transplantation.

Results. The curative rate was significantly higher in both the insulin and insulin+rest groups than the control group ($P<0.0001$). The glucose tolerance, residual graft mass, and graft function were significantly ameliorated in the insulin+rest group, but not in the insulin group, compared to the control group ($P<0.01$, $P=0.03$, $P=0.001$).

Conclusions. These data suggest that short-term fasting combined with insulin treatment, especially during the avascular period of the grafts, could therefore be a promising regimen for improving pancreatic islet engraftment in the liver.

Keywords: Islets, Transplantation, Engraftment, Insulin, Resting, Parenteral nutrition.

(*Transplantation* 2014;97: 280–286)

○wing to recent advances, islet transplantation is becoming one of the most attractive treatments for type 1 diabetic patients. However, there are still many issues to be

resolved regarding this treatment. One of the current drawbacks to islet transplantation is the necessity of multiple donor organs to effectively cure one diabetic patient. For islet transplantation to become more widespread, diabetes reversal must be achieved with a single donor to reduce the risks and costs, and to increase the availability of cells for transplantation.

One of the possible explanations for the requirement of multiple donor organs in islet transplantation is poor engraftment. Unlike whole pancreas transplantation, pancreatic islet grafts are rendered avascular after enzymatic isolation and must become revascularized after transplantation (1, 2). Several studies have shown that it takes approximately 2 weeks until angiogenesis and revascularization of the transplanted islets can be completed (1–3). Therefore, the poor engraftment during islet transplantation may at least in part be attributable to islet exhaustion resulting from a high workload during the avascular period following transplantation.

Several studies have reported that exogenous insulin treatment after transplantation could effectively prevent islet exhaustion (4–9). In support of these findings, Koh et al. recently demonstrated that peritransplant infusions of insulin and heparin were positively correlated with the clinical outcome of islet transplantation (10). On the other hand, Dafoe et al. (11) and Keymeulen et al. (12) have shown that exogenous insulin treatment after transplantation did not improve subsequent endocrine function.

Most likely, the beneficial effects of exogenous insulin administration could be explained by the avoidance of

This study has been supported by grants from the Japanese Grant-in-Aid for Scientific Research (B), the Nakajima Foundation, the Takeda Science Foundation, the Mochida Memorial Foundation for Medical and Pharmaceutical Research, and the Japanese Ministry of Health, Welfare and Labor (20120101).

The authors declare no conflicts of interest.

¹ Division of Advanced Surgical Science and Technology, Tohoku University, Sendai, Japan.

² New Industry Creation Hatchery Center, Tohoku University, Sendai, Japan.

³ Department of Pathology, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan.

⁴ Division of Diabetes & Metabolism, Hyogo College of Medicine, Nishinomiyama, Japan.

⁵ Address correspondence to: Masafumi Goto, M.D., Ph.D., New Industry Creation Hatchery Center, Tohoku University, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, 980-0872, Japan.

E-mail: gotokichi@aol.com

A.I. participated in the performance of the research. T.I. participated in the performance of the research. S.S. participated in the performance of the research. Y.N. participated in pathological analysis in the research. K.F. contributed to the analysis. J.M. participated in the writing of the paper. N.O. participated in the writing of the paper. S.S. participated in the writing of the paper. M.G. participated in the research design, the performance of the research, and the writing of the paper.

Received 8 May 2013. Revision requested 26 May 2013.

Accepted 30 September 2013.

Copyright © 2013 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0041-1337/14/9703-280

DOI: 10.1097/01.tp.0000437557.50261.b9

glucotoxicity (13–16), a protective and trophic action on islet grafts (17–20), and a reduction of the heavy workload resulting from postprandial hyperglycemia (21, 22). However, it may be speculated that exogenous insulin infusions per se are insufficient to completely suppress the deleterious effects of a heavy workload caused by postprandial hyperglycemia. This may explain the conflicting results obtained following exogenous insulin treatment after transplantation. It was hypothesized that short-term fasting, supported by a total parenteral nutrition during a limited period after transplantation, could be a helpful strategy to avoid overtaxing the islet grafts and allow them to rest during the avascular period.

Hence, in the present study, it was examined whether short-term fasting, combined with insulin treatment during the avascular period, could prevent graft exhaustion after intraportal islet transplantation.

RESULTS

Metabolic Evolution After Transplantation

The control group maintained high blood glucose levels during the whole study period, even after transplantation. In contrast, the insulin+rest and insulin groups remained normoglycemic throughout the study (Fig. 1A). The curative rate was significantly higher in both the insulin+rest and insulin groups than in the control group (100% [7/7] and 100%

[5/5] vs. 12.5% [1/8], $P<0.001$) (Fig. 1B). Moreover, both the insulin+rest and insulin groups had a tendency to demonstrate an increase in their body weight than did the control group (Fig. 1C).

Intravenous Glucose Tolerance Test

Although the blood glucose changes and curative rates were similar in the insulin+rest and insulin groups, glucose tolerance was significantly ameliorated only in the insulin+rest group (AUC: $23,587\pm456$ min*mg/dL, Kg: $1.62\pm0.08\%$ /min; insulin group AUC: $25,289\pm1,399$ min*mg/dL, Kg: $1.34\pm0.05\%$ /min) compared to the control group (AUC: $32,138\pm2,673$ min*mg/dL, $P<0.01$; Kg: $1.04\pm0.11\%$ /min, $P<0.001$) (Fig. 2A–C).

The Amount of Insulin in the Liver

The amount of insulin in the liver was higher in the insulin+rest group (13.2 ± 3.8 ng/IEQs) and the insulin group (7.0 ± 1.5 ng/IEQs) than in the control group (3.5 ± 1.1 ng/IEQs), but the increase was only statistically significant in the case of the insulin+rest group ($P=0.03$) (Fig. 3A).

The Secretory Unit of Islet Transplant Objects (SUITO) Index

At 5 weeks after transplantation, the SUITO index (23), which reflects the graft function, was again higher in

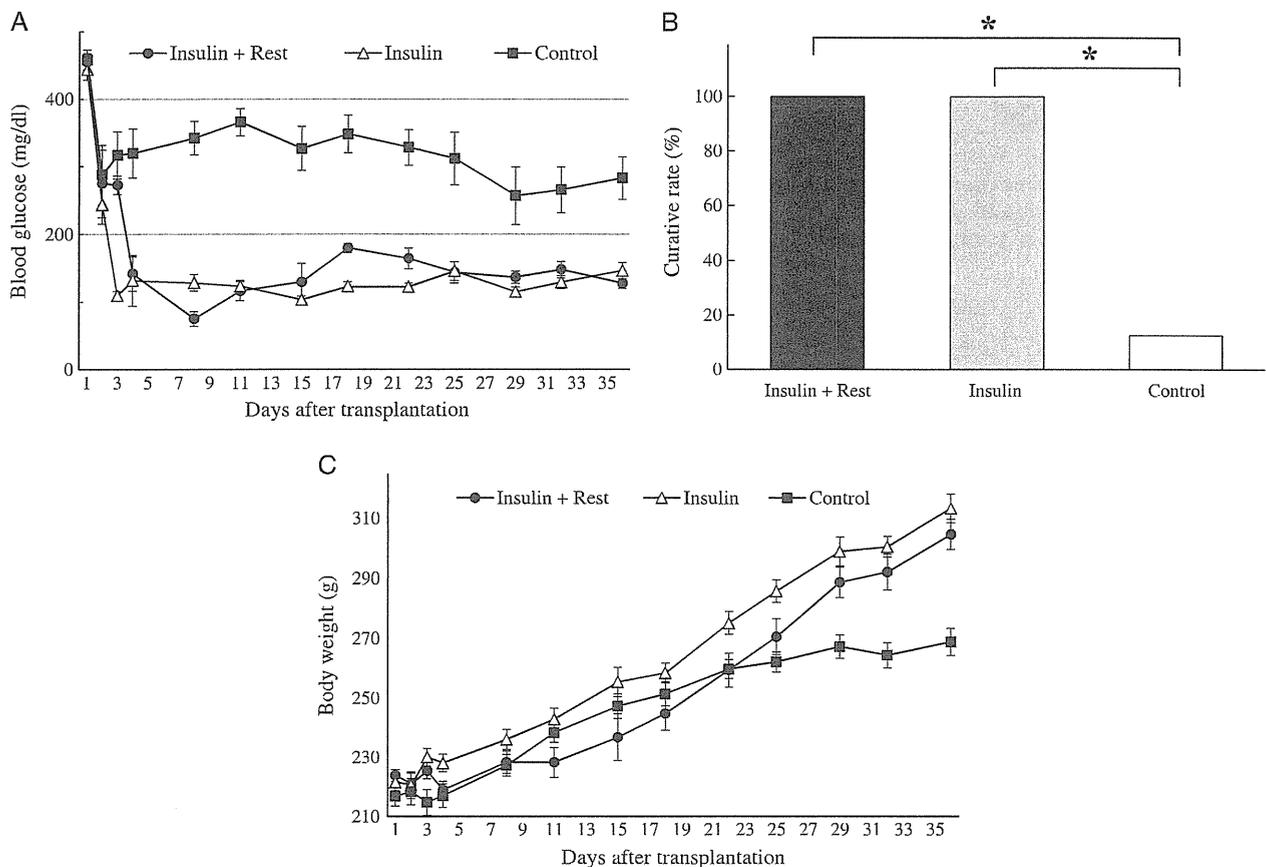


FIGURE 1. Metabolic evolution after islet transplantation. A, the changes in the blood glucose levels after islet transplantation. B, the number of normoglycemic rats at the end of the observation period. * $P<0.001$ between the control group vs. the insulin+rest and insulin groups. C, the changes in body weight after islet transplantation.