

procedure—age, American Society of Anesthesiologists class, respiratory distress, body mass index, platelet count, Brinkman index, etc. As a performance parameter of the risk model, the C-indices of the 30-day and operative mortality calculated from all models were >0.7 ; in particular, the indices of total gastrectomy [11], right hemicolectomy [9], and surgery for acute diffuse peritonitis [13] were >0.8 , suggesting that the area under the receiver operating characteristics curves results were good. This is considered as proof of the efficacy and reliability of these risk models. These models could be available for participating institutes and would be useful for benchmark performance and decision making by surgeons as well as informed consent for patients. The NCD is currently planning to provide feedback on severity-adjusted clinical performance through a web-based program. Real-time feedback through the web provides an opportunity to observe changes within facilities and shifts in clinical performance [3].

The benefits of the NCD for patients include their ability to receive high-quality healthcare through the improvement of the medical service—fewer complications, shorter hospital stay, and better outcomes. Patients can also select hospitals that suit their preferences by choosing among board-certified surgeons in a relevant field. The benefits for surgeons who use the NCD include receiving better data for more targeted decision-making and disciplined reports that provide performance information useful for surgery and the ability to identify one's position among peers to allow strategic planning.

Current activities of site-specific cancer registries

The site-specific cancer registries in Japan are conducted by academic societies or research organizations specializing in cancers of different origin. Many institutes nationwide are included and collect detailed clinical information based on the general rules of the Japanese classification of cancer [2]. The first site-specific cancer registry was launched in 1952 to collect data about gynecological cancer. In the field of gastroenterological surgery, gastric cancer (1963), esophageal cancer (1965), and hepatic cancer (1965) registries were launched as pioneers in developing site-specific cancer registries; colorectal, pancreatic, and biliary cancer registries were established in the 1980s. Each registry has released the original investigation report based on the specificity of each site. In the Japan pancreatic cancer registry, >350 leading institutions voluntarily contributed their information and periodic follow-up. Several reports on the overall survival and prognostic factors of pancreatic cancer in Japan have been published. A continuous survey on pancreatic cancer could indicate that the improvement of the survival of patients with invasive cancer can be attributed

to the introduction of effective chemotherapies, regionalization, and earlier diagnosis and treatment [14–16]. For instance, the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR), a nationwide database, covers approximately 10 % of all patients with colorectal cancer in Japan [17]. The JSCCR provided important information in establishing general rules for the Japanese classification of colorectal cancer and published clinical guidelines for the treatment of colorectal cancer. It has been evaluated that the publication of the guidelines has accelerated the spread of surgical standards [18]. As described, site-specific cancer registries, which register in-depth information in contrast to population-based and hospital-based cancer registries, have played a major role in the development of the cancer treatment program.

In contrast, there are several limitations to site-specific cancer registries. First, incomplete follow-up data is a serious issue; the data collection system at the institute needs to be improved. Second, management infrastructure systems are unstable as a whole in site-specific cancer registries. Third, inadequate standardization in the registration procedure is present in these registries. Furthermore, the registration forms of each registry and even the basic parameters for cancer registration are different. As a whole, in site-specific cancer registries, the databases have a lower cover rate (number of registration/estimated morbidity) that is not a complete enumeration.

Cooperation with the NCD and site-specific cancer registries

In order to solve several problems with site-specific cancer registries, it has been planned that the NCD generalizes site-specific cancer registries. Approximately 610,000 surgical cases were registered in the NCD in one year, including approximately 220,000 cases for the treatment of malignant tumors. The cover rate (number of registration/estimated morbidity) of the NCD is higher than that of site-specific cancer registries and granularity is higher compared with that of other registries (Fig. 1). Breast cancer registration of the Japanese Breast Cancer Society was combined with the NCD in 2012. The Japan pancreatic cancer registry was also combined with the NCD in 2012. In addition, the liver cancer study group of Japan has just transferred its registration system into the NCD. Information required for the Japanese lung cancer registry is now mostly input into the NCD. At present, the NCD not only has the role of being a surgical database but also of being a database for several cancer registries. With cooperation between the NCD and high-precision site-specific cancer registries, it should be possible to build the basic framework to evaluate healthcare quality in the cancer control plan. Moreover, by assessing the performance

of board-certified physicians for cancer treatment according to a guideline, it would be possible to identify the strategy towards the standardization of cancer treatment in Japan.

To assure the success of this cooperation, several issues should be solved. Data should be appropriately collected and should follow an exact baseline assessment. In particular, exhaustive and reliable information and a follow-up survey of a long-term prognosis are indispensable for the survival rate of cancer patients. The lack of long-term prognosis information has been an issue in site-specific cancer registries. The deviation of a participating institution and a registration case and the defect of a follow-up survey serve as bias; therefore, their influence on the interpretation of a result represents a major problem. The collection of the prognosis information in the NCD could allow the evaluation of a short-term prognosis on the basis of a 30-day postoperative outcome. A follow-up survey at 1, 5, and

10 years, based on the clinical feature of each cancer will be designed in the near future. The data quality and compatibility of the NCD are also continuously verified.

In contrast, several cancer registries and case registration systems are processed in parallel for a follow-up survey of cancer prognosis. Furthermore, the efficiency of data collection is also an important issue. Cooperation with the NCD and other cancer registries is essential to avoid inaccurate follow-up data. The government has started promoting and supporting the cancer registration plan based on the Cancer Registration Act of 2013. With this promotion and mandatory feedback to each department, prognosis information of cancer patients arranged by population- and hospital-based cancer registries can help in efficient data accumulation for the NCD. Fig. 2 shows the cooperation and integration of cancer registration systems.

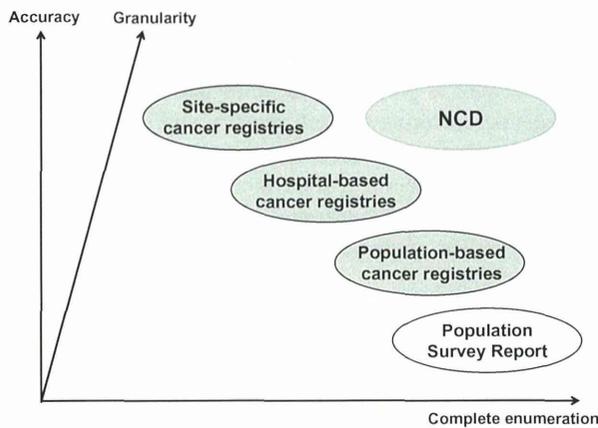
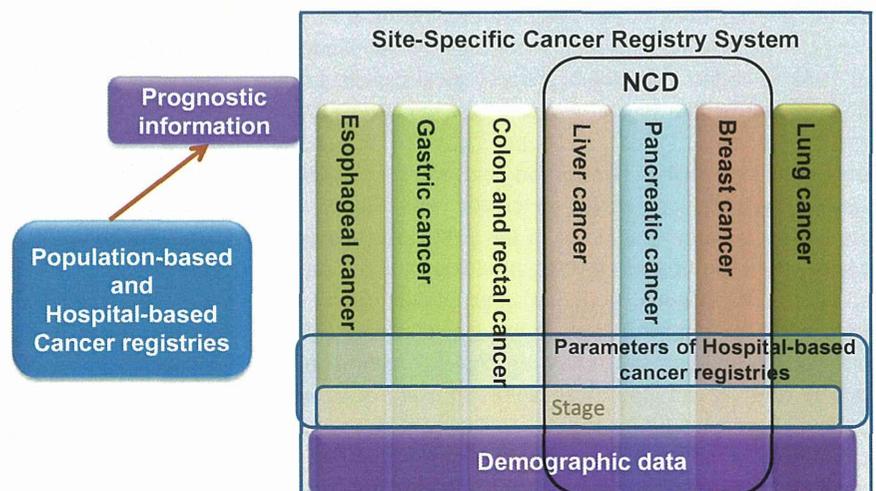


Fig. 1 Characteristics of cancer registries. Granularity and degree of complete enumeration are different among registries

Future direction of the NCD and site-specific cancer registries

The coordination of a nationwide and advanced cancer registry, such as the combination between the NCD and site-specific cancer registry could positively impact society through their activities. In order to accomplish the same, the NCD needs to make progress by continuously evaluating this database. As mentioned above, the NCD is now planning to give feedback based on a rich store of clinical data. Similarly, in the cardiac surgery field, a web-based program provides feedback on severity-adjusted clinical performance [19]. The report is prepared by highlighting the patient characteristics. By utilizing the risk model, users would be able to predict the estimated mortality through entering the system on the web. ‘Surgical Risk Calculator’ developed by ACS-NSQIP

Fig. 2 Cooperation and integration of cancer registration systems. The prognostic information arranged by population-based and hospital based cancer registries are returned to the hospital which offered information. The information is then reflected through each hospital to the NCD and site-specific cancer registries



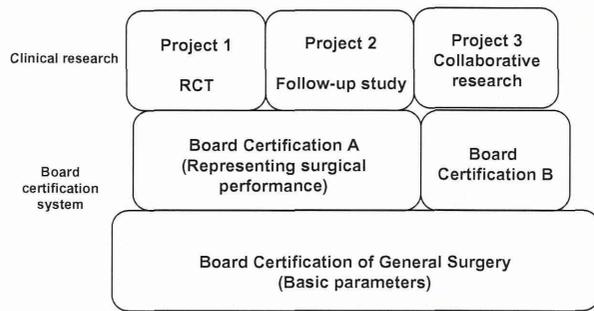


Fig. 3 Utilization possibilities for the NCD. The basic society (Japan Surgical Society) supports the basic case registration system for board certification in the NCD. It is also constituted by an individual clinical research project representing each specialized society

(<http://riskcalculator.facs.org/>) is a similar feedback system. Furthermore, real-time and useful feedback is essential in developing a large-scale database. For instance, ACS-NSQIP indicates that surgical outcomes improve in participating hospitals; 66 % of hospitals showed improved risk-adjusted mortality and 82 % showed improved risk-adjusted complication rates. NSQIP hospitals appear to be avoiding substantial numbers of complications, improving care, and reducing costs [20]. The NCD is a platform of databases which would allow collaboration among institutes in Japan to provide an opportunity for clinical research based on a large-scale database and to produce novel evidence (Fig. 3).

International collaboration is important to evaluate the quality of medical care and to provide meaningful improvement. However, international comparisons of general surgery and outcomes using nationwide clinical registry data have not been accomplished. There is little information on the outcomes of Japanese patients undergoing gastroenterological surgery and its comparison with those of other countries. Furthermore, the application of predictive models for clinical risk stratification has not been internationally evaluated. The NCD in Japan collaborates with the ACS-NSQIP, which shares a similar goal of developing a standardized surgery database for quality improvement. The NCD implemented the same variables used by the ACS-NSQIP to facilitate international cooperative studies, which have recently started [21]. This collaboration is expected to provide a global benchmark and to evaluate and improve clinical care by comparing the treatment practices among countries using nationwide cancer registries.

Conclusions

Cooperation between the NCD and site-specific cancer registries can establish a valuable platform to develop a cancer care plan in Japan. Studies are in progress to improve the

quality control of surgical procedures using the NCD. Furthermore, clinical research and evidence-based policy recommendations from accurate data of a nationwide database may positively impact the public.

Acknowledgments We wish to thank all of the data managers and hospitals that participated in the NCD project for their great efforts in data entry. In addition, we wish to express appreciation to all the people and academies that cooperated in this project.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Muir CS (1985) The International Association of Cancer Registries. The benefits of a worldwide network of tumor registries. *Conn Med* 49(11):713–717
- Sobue T (2008) Current activities and future directions of the cancer registration system in Japan. *Int J Clin Oncol* 13(2):97–101
- Miyata H, Gotoh M, Hashimoto H et al (2014) Challenges and prospects of a clinical database linked to the board certification system. *Surg Today*. doi:10.1007/s00595-013-0802-3
- Gotoh M, Miyata H, Konno H (2014) Evolution and future of the National Clinical Database: feedback for surgical quality improvement. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 115(1):8–12
- Suzuki H, Gotoh M, Sugihara K et al (2011) Nationwide survey and establishment of a clinical database for gastrointestinal surgery in Japan: Targeting integration of a cancer registration system and improving the outcome of cancer treatment. *Cancer Sci* 102(1):226–230
- Cohen ME, Dimick JB, Bilimoria KY et al (2009) Risk adjustment in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program: a comparison of logistic versus hierarchical modeling. *J Am Coll Surg* 209(6):687–693
- Kenjo A, Miyata H, Gotoh M et al (2014) Risk stratification of 7,732 hepatectomy cases in 2011 from the National Clinical Database for Japan. *J Am Coll Surg* 218(3):412–422
- Kimura W, Miyata H, Gotoh M et al (2014) A pancreaticoduodenectomy risk model derived from 8575 cases from a national single-race population (Japanese) using a web-based data entry system: the 30-day and in-hospital mortality rates for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 259(4):773–780
- Kobayashi H, Miyata H, Gotoh M et al (2014) Risk model for right hemicolectomy based on 19,070 Japanese patients in the National Clinical Database. *J Gastroenterol* 49(6):1047–1055
- Takeuchi H, Miyata H, Gotoh M, et al. (2014) A Risk Model for Esophagectomy Using Data of 5354 Patients Included in a Japanese Nationwide Web-Based Database. *Ann Surg* [Epub ahead of print]
- Watanabe M, Miyata H, Gotoh M, et al. (2014) Total Gastrectomy Risk Model: Data From 20,011 Japanese Patients in a Nationwide Internet-Based Database. *Ann Surg* [Epub ahead of print]
- Matsubara N, Miyata H, Gotoh M et al (2014) Mortality after common rectal surgery in Japan: a study on low anterior resection from a newly established nationwide large-scale clinical database. *Dis Colon Rectum* 57(9):1075–1081
- Nakagoe T, Miyata H, Gotoh M, et al. (2014) Surgical risk model for acute diffuse peritonitis based on a Japanese nationwide database: an initial report of 30-day and operative mortality. *Surg Today* 2014 Sep 18 [Epub ahead of print]

14. Egawa S, Toma H, Ohigashi H et al (2012) Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas* 41(7):985–992
15. Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S et al (2004) Pancreatic Cancer Registry in Japan: 20 years of experience. *Pancreas* 28(3):219–230
16. Yamamoto M, Ohashi O, Saitoh Y (1998) Japan Pancreatic Cancer Registry: current status. *Pancreas* 16(3):238–242
17. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J et al (2007) Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. *Gut* 56(6):863–868
18. Ishiguro M, Higashi T, Watanabe T, et al. (2014) Changes in colorectal cancer care in japan before and after guideline publication: a nationwide survey about D3 lymph node dissection and adjuvant chemotherapy. *J Am Coll Surg* 218(5):969–977.e961
19. Miyata H, Motomura N, Murakami A et al (2012) Effect of benchmarking projects on outcomes of coronary artery bypass graft surgery: challenges and prospects regarding the quality improvement initiative. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143(6):1364–1369
20. Hall BL, Hamilton BH, Richards K et al (2009) Does surgical quality improve in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program: an evaluation of all participating hospitals. *Ann Surg* 250(3):363–376
21. The 69th General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterological Surgery, Special Program (2014)

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臓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細胞機能補充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

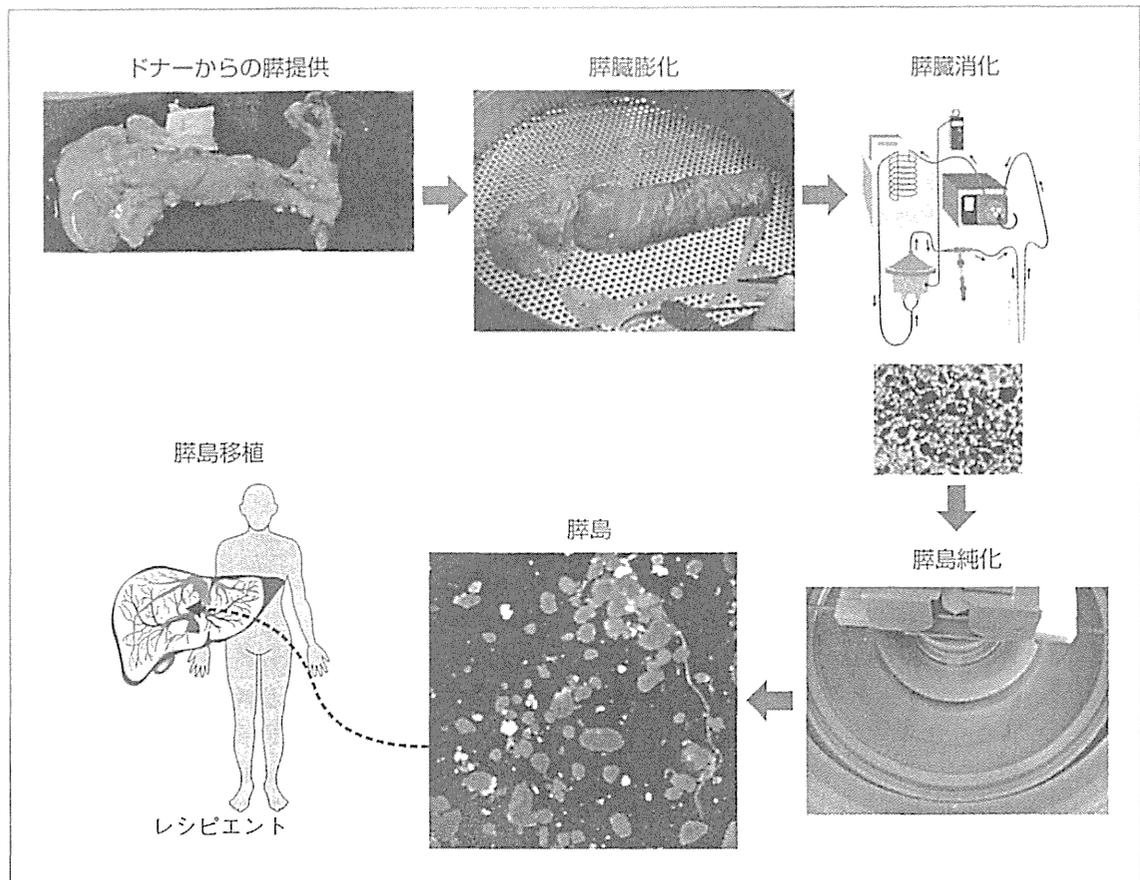


図1 膵島分離・移植過程

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 | 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 | 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年位内に既往がないこと) 5. 重症肥満(BMI 25kg/m ² 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)。

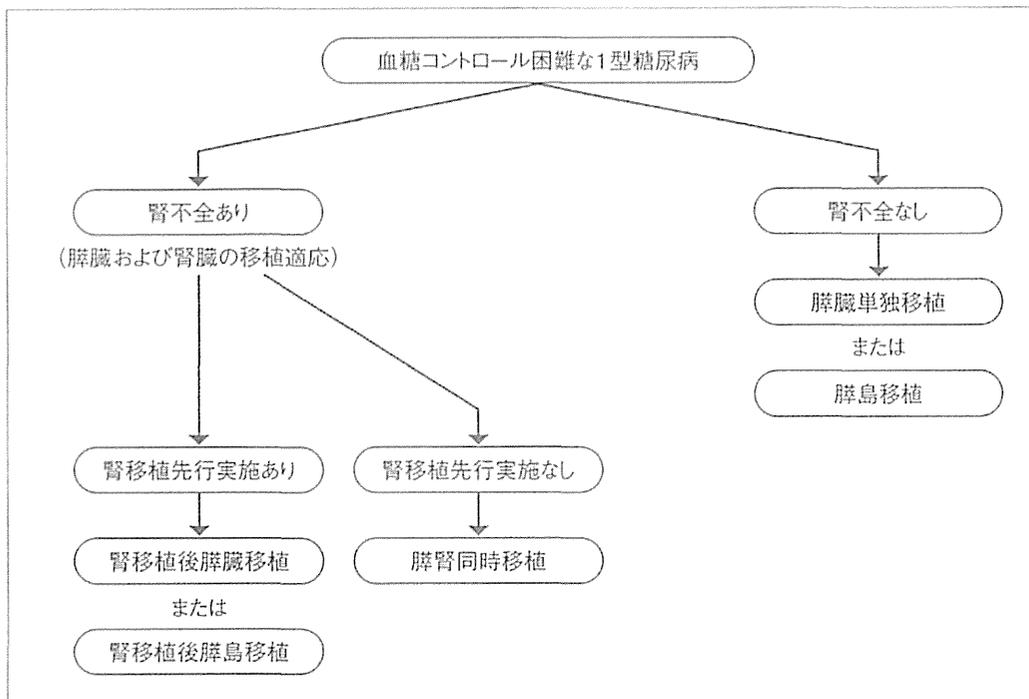


図2 腎機能をふまえた膵島移植の適応

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島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臓が膵島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島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島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ことを期待できる。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状. 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