

膵島移植症例登録報告(2007)

膵・膵島移植研究会膵島移植班

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

The Japanese Society for Pancreas and Islet Transplantation

【Summary】

Objective: The program of islet transplantation in Japan was started in April, 2004. The program is characterized by islet isolation from non-heart-beating (NHB) donors and a national coverage system for donation, isolation, and transplantation. Here, we summarize the results of the first 3-year islet transplantation program in Japan.

Materials and methods: Two new centers (Tohoku and Osaka) have been added to the previous five institutes (Fukushima, Chiba, Kyoto, Kobe, and Fukuoka) forming a national team since 2004. At the beginning, recipients were limited only to patients with no history of kidney transplantation. We expanded the program in September 2006 to include patients for islet after kidney (IAK) with stable renal function and limited steroid use (below 10 mg/day) using a continued immunosuppressive regimen for kidney transplantation. Recipients were selected according to a candidate evaluation system conducted by three diabetologists. Selection and listing criteria for transplantation include regional priority, ABO blood type, previous islet transplants that are insulin independent, and a longer waiting time. Isolation and purification procedures of pancreatic islets are performed according to individual protocols in each institute. Immunosuppression is based on sirolimus/tacrolimus combined with basiliximab induction. Two or three consecutive infusions of $>5,000$ IE/kg are planned for each recipient until achievement of insulin independence.

Results: One hundred forty three recipients are currently registered. Sixty four isolations and 33 transplants were performed in 17 IDDM recipients including 2 IAK recipients. All but one donor (63/64) were NHB. All recipients were free from hypoglycemic episodes after transplantation. Three of these recipients remain insulin independent and the others are currently followed with a minimal dose of exogenous insulin. Mean level of HbA_{1c} before transplant was 8.8 ± 1.8 and patients who had 1, 2, or 3 transplants were $7.5 \pm 1.4\%$, $6.5 \pm 1.4\%$, and $6.2 \pm 1.2\%$, respectively.

Conclusion: The feasibility of islet transplantation including IAK using NHB donors was confirmed by a multicentric trial in Japan with a high rate of graft function.

Keywords: Japanese Society for Pancreas and Islet Transplantation, non-heart-beating donor, islet transplantation, type I diabetes mellitus

1. はじめに

膵島移植は、糖尿病専門医の指導によっても血糖コントロールが不良な症例で、生活の質の低下のみならず重症低血糖発作あるいはケトアシドーシスを来すI型糖尿病あるいは難治性糖尿病に対して行われている。このような糖尿病に対する移植医療としては、現在、膵臓移植と膵島移植が行われているが、膵島移植は膵臓を構成する細胞の中から膵島のみを取り出し

て移植する治療法で、経皮経肝的に門脈を穿刺してカテーテルを留置し局所麻酔下に移植するため、膵臓移植に比し低侵襲の治療法である。

わが国の膵島移植は膵・膵島移植研究会の膵島移植班を中心として準備を進め、2004年から開始された。膵・膵島移植研究会膵島移植班では実施症例ごとにワーキンググループで検討してきたが、2007年より改めて膵島移植分離および移植症例の登録を開始した。今回、2007年3月末までの膵島分離・移植症例

の集計結果を報告する。

II. 対象と方法

2007年から日本移植学会への各臓器の症例登録作業が開始され、おのおのの登録のためのフォーマットが提出され検討されてきた。膵・膵島移植研究会膵島移植班では膵島移植登録に関するフォーマットを作製し、ワーキンググループにおける検討を経て各施設の同意をいただいた。個々の膵島分離と移植については分離あるいは移植の当日または翌日に膵島移植班事務局へご連絡をいただくこととなっており、このデータをもとに年2回膵・膵島移植研究会ワーキンググループの開催にあわせて各施設に詳細な二次登録用紙を送付・回収することにより、膵島分離ドナーおよびレシピエントについてのデータの追加を行った。今回の集計対象は2007年3月末までに実施された膵島分離および移植症例である。

1. 膵島移植実施マニュアル

わが国は日本移植学会の下で膵・膵島移植研究会を中心として臨床膵島移植の準備を進めていたが、2000年にカナダのアルバータ大学から報告され、①免疫抑制剤としてステロイドを使用せず、②分離した膵島をただちに（新鮮膵島移植）、複数回（3回まで）移植することなどを特色とする、エドモントンプロトコルの成績を踏まえ、膵島分離直後に移植を施行する新鮮膵島移植を行うこととし、2004年から臨床膵島移

植が開始された¹⁻³⁾。

わが国における膵島移植は組織移植に分類され、日本組織移植学会の定めるガイドラインを遵守し、さらに膵・膵島移植研究会膵島移植班が定めた膵島移植実施マニュアルに従って行われている^{4,5)}。本マニュアルは臨床実施上の問題点を解決しつつ改訂作業が進められ、2006年9月には第3版が編集された⁵⁾。

2. 膵島移植施設認定

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ている（表1）。その内容は、分離・凍結施設としてGMP基準を満たす膵島分離施設を有することに加え、倫理委員会の承認、機器・薬剤の整備、ヒトまたは大動物の膵島移植・凍結に習熟した医師が常勤していること、ドナー発生に対する24時間体制の対応、また膵島移植施設としては門脈穿刺の経験、糖尿病学会専門医などの協力、免疫抑制剤の使用経験、膵島移植実施マニュアルに従って移植を実施できること、などの諸項目である。これらの要件を満たしていることについて膵・膵島移植研究会内の施設認定委員会が検討し、施設認定を行っている。これまでに新鮮膵島分離・凍結・移植施設として、北から東北大学、福島県立医科大学、国立千葉東病院、京都大学、神戸大学、福岡大学の6施設が認定され、2007年4月からはさらに大阪大学が加わった。

表1 新鮮膵島分離移植施設基準

膵島分離・凍結施設の条件

1. 倫理委員会の承認を得ていること
2. GMP基準に準拠した施設であること
3. 膵島分離に必要な機器および薬剤が使用可能であること
4. ヒトおよび大動物の膵島分離・凍結に習熟した医師がいること
5. 24時間体制で連絡が可能であること

膵島移植施設の条件

1. 膵島移植が施設の倫理委員会で承認されている
2. 膵・膵島移植研究会ワーキンググループ膵臓移植班・膵島移植班合同会議のメンバーがいる施設である
3. 膵島移植に準じた門脈穿刺の経験を有する医師がいる
4. ヒトおよび大動物における膵島移植の経験を有している
5. 糖尿病学会専門医、神経内科学会専門医、眼科学会専門医などの支援が得られる
6. 臓器移植の経験を持つ医師がいる
7. 免疫抑制法の経験のある医師がいる
8. 膵臓移植班・膵島移植班合同会議のマニュアルにそって膵島移植を実施できる

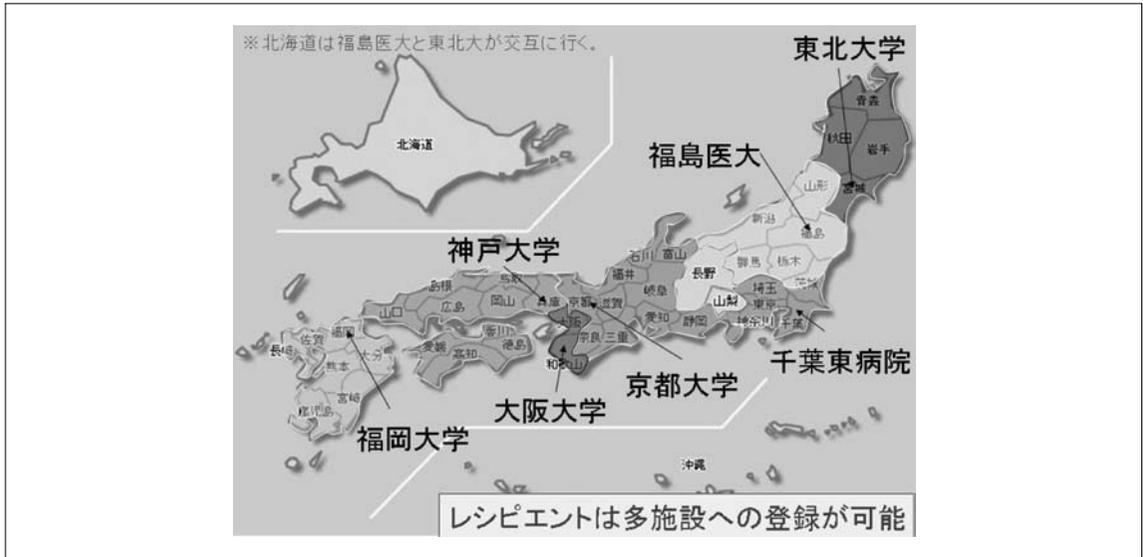


図1 膵島移植における新ブロック体制

3. 膵島移植実施体制

現在、わが国で行われている膵島移植では、分離直後に膵島移植を施行する新鮮膵島移植が優先されている。このため、膵臓摘出から移植までの時間を短縮することを目的として全国を分離・凍結施設を中心とするブロック単位に分け、各ブロックで膵臓摘出、分離(凍結)、移植を行うこととしている。施設認定を受けた各施設は膵・膵島移植研究会内のシェアリング委員会における協議決定に従い、その施設が存在する地域(県)および隣接する地域を担当する形で地域を分担しブロック体制を形成している(図1)。レシピエント候補者はこれらの施設の中から複数の施設にレシピエントとして登録することが可能であるが、2006年9月以降は移植後に十分なフォローアップ体制をとるために、初回移植後の2回目および3回目の移植は初回移植を実施された施設で受けることとなった。

4. レシピエント登録

膵島移植の適応基準は、①内因性インスリン分泌が著しく低下し、インスリン治療を必要とする状態で、②糖尿病専門医の治療努力によっても血糖コントロールが困難な、③75歳以下の患者、としている。禁忌条件としては重度の心・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が挙げられている(表2)。

この中で、糖尿病性腎症に関しては、当初、免疫抑

剤の副作用による腎機能の悪化を考慮してⅢA期までを適応としていた。しかし、2006年9月から腎移植後膵島移植を認めることとし、移植膵島腎移植後の症例では、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、免疫抑制剤は原則として腎移植後に使用している薬剤を用いることなどを定めた(表3)。これにより、従来はレシピエント登録症例のうち腎機能障害あるいは腎移植後の症例を除く80%がレシピエント選定対象となっていたが、腎移植後の症例を加えた90%の症例が選択対象となった。残る10%は現在透析中あるいはⅢB以上の腎機能障害を有する症例で今後適応条件を考慮する必要がある。

膵島移植の希望者は膵島移植適応判定申請書を膵・膵島移植研究会膵島移植班のホームページ(<http://square.umin.ac.jp/JITR/index.htm>)からダウンロードするか、あるいは主治医を通じて膵・膵島移植研究会膵島移植班事務局(福島県立医科大学医学部外科学第一講座内)へ請求し、糖尿病専門医による記載後、膵島移植班事務局へ送付する。事務局では毎月分をまとめて糖尿病専門医である3名の適応判定委員へ送付し、適応判定をお願いしている(図2)。2007年3月末の時点で、レシピエント候補者として125名が登録され

表2 膵島移植レシピエント適応基準

<p>1) 適 応</p> <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、膵島移植について説明し、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 <p>2) 禁 忌</p> <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 6. 未処置の網膜症 7. その他移植に適さないもの

(文献5より引用)

表3 腎移植後の月膵島移植レシピエント適応基準

<ol style="list-style-type: none"> 1. 移植後6カ月以上経過している 2. 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以下で持続的上昇を認めない 3. ステロイドは減量に努め、内服量 10 mg/day 以下であることが望ましい <p>・追加：</p> <ul style="list-style-type: none"> —免疫抑制剤は腎移植チームと膵島移植チームが相談して決める。 —基本的には腎移植の免疫抑制剤を中心とする。導入時に basiliximab あるいは daclizumab を再投与する場合は、アナフィラキシーを起こす可能性があるため、十分なICの上、注意して投与する。 —エドモントンプログラムを使用しても良いが、その場合には Ccr が 50 ml/min 以上であることが望ましい。 —Ccr については、現在の膵島移植班での議論に準拠して、血清クレアチニン値から体重を考慮して算出する方法がより適当と考えられる。

(文献5より引用)

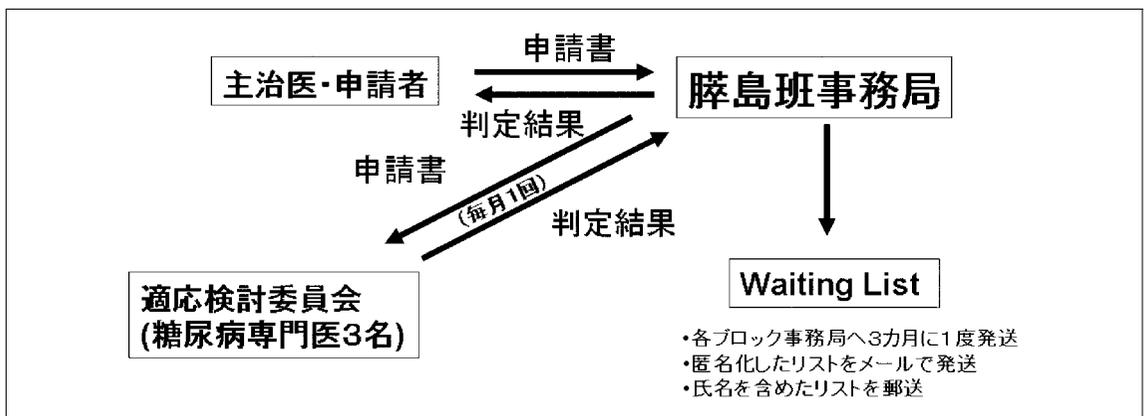


図2 レシピエント登録の流れ

ている。2000年以降の新規登録者数の推移を図3に示す。

5. ドナー適応基準と脾提供

ドナーの適応として、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」⁴⁾に基づいて感染症などを除外し(表4)、さらに、①年齢が70歳以下、②温阻血時間は原則30分以内、③摘出脾保存法は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、などを定めている(表5)⁵⁾。

海外では脾島移植に用いられる脾臓も脳死ドナーか

ら摘出されているが、わが国では脾島移植は組織移植として位置付けられ、心停止後の提供が可能であることから、脳死ドナーから提供された脾臓は脾臓移植に供され、脾島移植を目的とした脾提供は主として心停止ドナーから行われている。従って、腎移植を目的とした心停止後の腎提供時に脾島移植を目的とした脾提供についてドナーご家族にICを行い、ご承諾をいただいている。IC取得から提供に至る過程では日本組織移植学会のみならず日本臓器移植ネットワークおよび各県の移植コーディネーターの多大なるご協力をい

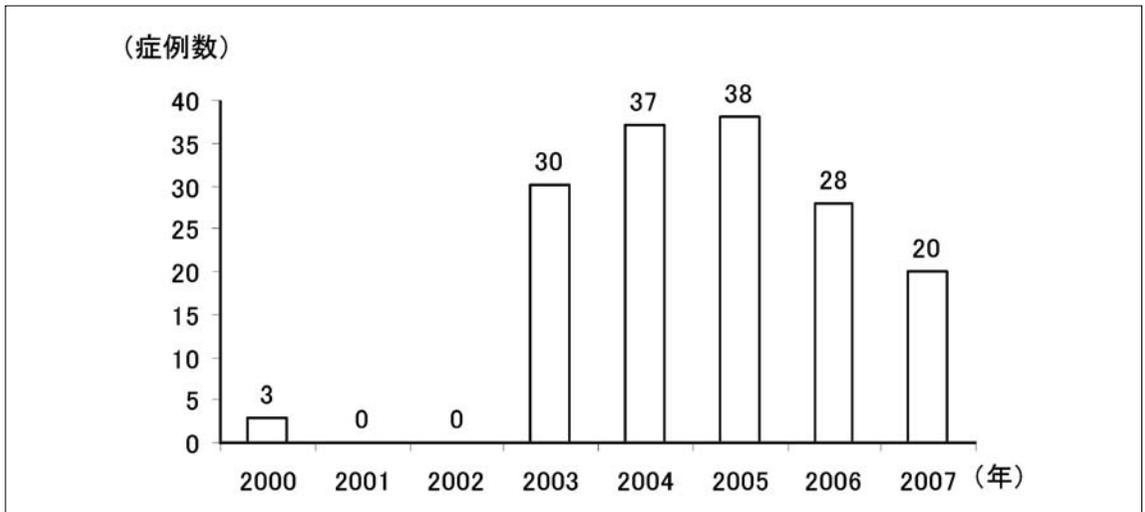


図3 新規登録者数の推移

表4 組織提供者全般の除外項目

- ・原因不明の死亡
- ・敗血症あるいは全身性感染症
- ・Creutzfeldt-Jakob病
- ・悪性腫瘍
- ・白血病, 悪性リンパ腫などの血液腫瘍
- ・重篤な代謝性・内分泌性疾患, 血液疾患や膠原病などの自己免疫疾患
- ・梅毒検査陽性, TPHA
- ・B型肝炎
- ・C型肝炎
- ・HIV感染症
- ・成人T細胞性白血病
- ・パルボウイルスB19感染症
- ・ウエストナイルウイルス感染症
- ・新型肺炎SARS感染者
- ・その他, 各組織特有の採取除外条件に合致する者

(文献4より抜粋)

表5 腫島移植ドナー適応基準

1. ドナー年齢は70歳以下
2. 心停止後から摘出までの許容時間は原則として30分以内が望ましい
3. 感染症等の除外項目は組織移植学会のガイドラインに準じて行う
4. 保存はUW液による単純浸漬または二層法等を用いることが望ましい

家族から「腫島移植のための膵臓提供の承諾」が得られた場合、脳死ドナー、心停止ドナーから、ともに提供を受けることができる。いずれの場合も「腫島移植のための膵臓提供」は心停止後となる。

(文献5より引用)

表6 レシピエント選択基準

1. 地域性
2. ABO血液型
3. すでに腫島移植を受け、腫島移植によりインスリン離脱が期待できる例
4. 待機日数

—レシピエントは各ブロック事務局に登録されたレシピエント候補より2→4の順に選択する
 —血液型一致候補がない場合は血液型適合候補のなかから再度選択順位を決定する
 —当初数例は再移植、再々移植を優先する
 —移植時にはリンパ球クロスマッチを施行する

(文献5より引用)

表7 新鮮腫島移植の基準

- ・分離した腫島が以下の基準を満たすときに、新鮮腫島を移植する
 - 腫島量 $\geq 5,000$ IEQ/kg (患者体重)
 - 純度 $\geq 30\%$
 - 組織量 ≤ 10 ml
 - Viability $\geq 70\%$
 - Endotoxin ≤ 5 EU/kg (患者体重)

(文献5より引用)

ただいている。

6. レシピエント選択基準

ドナー発生時には、レシピエント選択基準(表6)に従い、登録されたレシピエントからレシピエントが選択される。個々のレシピエント情報はブロック事務局と腫島移植班事務局で共有しているが、ドナー発生時にはブロック事務局からのレシピエント選定依頼に従い、腫島移植班事務局はレシピエント選定作業を行い、選定結果をブロック事務局へ送付するとともに研究会内のレシピエント選択監視委員へデータを送付し、順位選択の整合性を確認している(図2)。

7. 腫島分離・移植と免疫抑制法

腫島分離とは、摘出した膵臓から外分泌腺組織を除

去してインスリンを産生する腫島のみを取り出す作業である。腫島分離は消化酵素の膵管内注入による膵消化と比重遠心法による分離の過程に分けられ、その方法の詳細については各実施施設がそれぞれ独自の工夫を行っている。腫島移植実施マニュアルでは分離した腫島を移植に供するか否かについて一定の基準を設けており、レシピエント体重あたり5,000 IEQ/kg以上の腫島収量があり、純度30%以上、組織量10 ml未満、viability 70%以上、エンドトキシン5 EU/kg未満、グラム染色陰性などの基準を満たした場合に新鮮腫島移植を行うこととされている。この基準を満たさなかった場合は、原則として凍結保存としている(表7)。

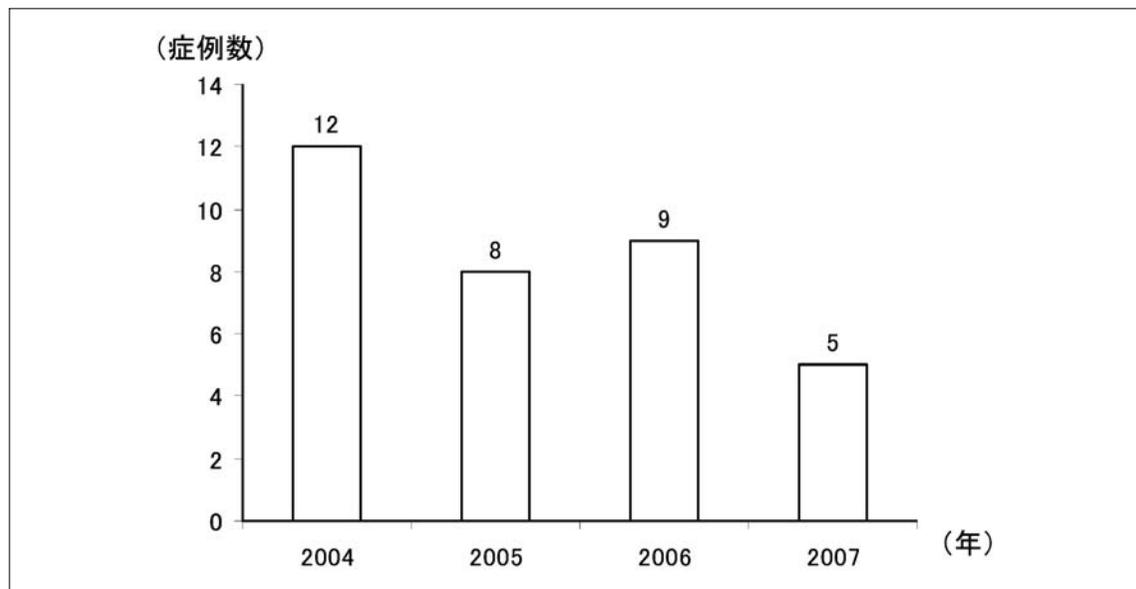


図4 膵島移植症例数の推移

表8 膵島分離・移植にかかわる諸因子

	非移植症例 (n=31)	移植症例 (n=33)	
ドナー年齢 (歳)	42.5±17.4	39.1±16.0	N.S.
温阻血時間 (分)	9.0±9.6	6.0±0.6	N.S.
冷阻血時間 (分)	345±96	286±113	p=0.03
分離膵島量 (IEQ)	101,534±74,297	423,707±157,320	p=0.0001

膵島移植は局所麻酔下に超音波ガイド下門脈穿刺を行い、門脈内へカテーテルを挿入し、膵島を含む液体を門脈内へ注入することにより行われる。術後免疫抑制は、エドモントンプロトコルでは、抗IL-2受容体抗体である daclizumab, mTOR 阻害剤である silorimus および低用量の tacrolimus を組み合わせてステロイドを用いないことが特色であるが、わが国の膵島移植でも daclizumab を basiliximab に替え、silorimus および tacrolimus を組み合わせた方法が採用されている。

III. 結果と考察

2007年3月までに64回の膵島分離が行われ、1例の脳死ドナーを除く63回は心停止ドナーからの提供であった。このうち33回で移植の条件を満たしていたため17症例(男性5例,女性12例)に対して膵島移植が行われた(移植率:移植回数/分離回数×100=

52%)。移植症例の平均年齢は37.3歳,糖尿病歴は6~37(平均20.8)年であった。移植症例数の年次推移を図4に示す。移植例と非移植例ではドナーの年齢,温阻血時間には有意差を認めなかったが,冷阻血時間は移植例で有意に短かった(表8)。膵島移植手技に伴う合併症は腹腔内出血1例(0.03%)のみで,比較的安全に施行されている。

膵島移植は3回まで行うことが可能で,これらの17例に対する移植回数は1回7名,2回4名,3回6名であった。それぞれの移植後1カ月における,インスリン必要量(図5a:術前39.7±18.0 U/day,1回移植後24.2±11.0 U/day,2回移植後21.4±11.5 U/day,3回移植後21.0±7.7 U/day)とHbA_{1c}値(図5b:術前8.8±1.8%,1回移植後7.5±1.4%,2回移植後6.5±1.4%,3回移植後6.2±1.2%)は術前に比して減少し,術前陰性であったC-ペプチドは移植後に陽性となった(図5c:1回移植後0.5±0.4 ng/ml,2回移植後0.4

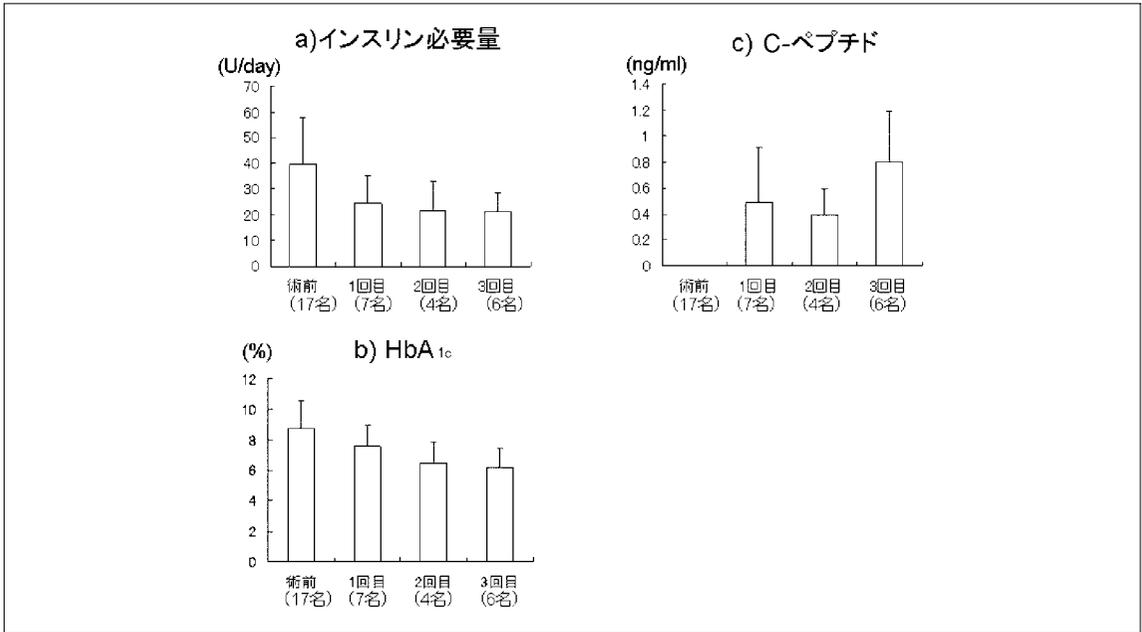


図5 膵島移植前後のインスリン必要量, C-ペプチド, HbA_{1c}の推移

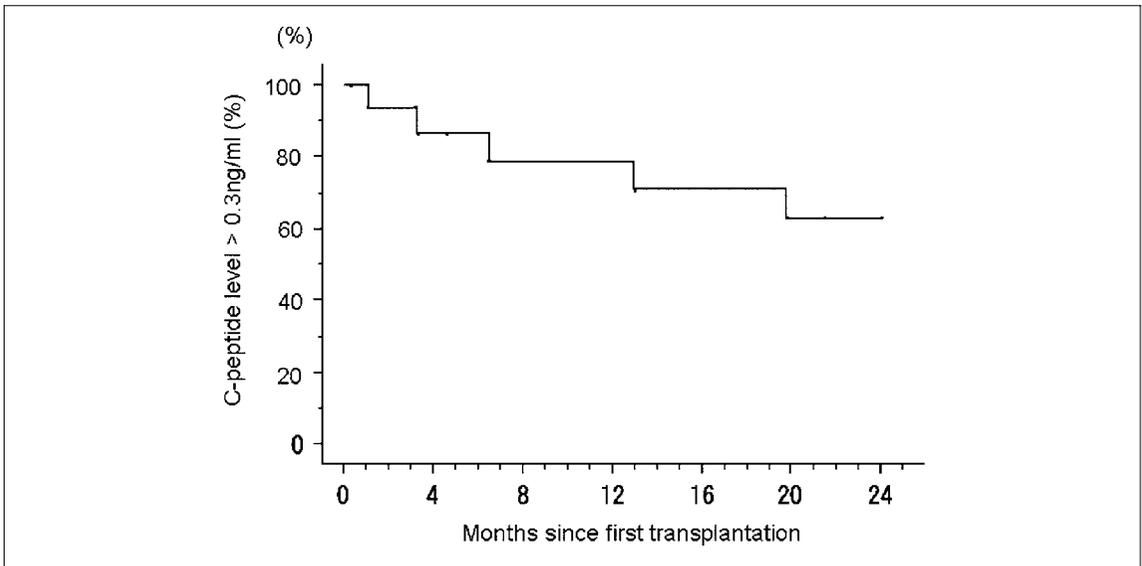


図6 膵島生着率

±0.2 ng/ml, 3 回移植後 0.8±0.4 ng/ml)。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 症例でインスリン離脱を認めた。総移植膵島量は、インスリン離脱例では非離脱例に比して有意に高値を示した（離脱例：135,0627±456,973 IEQ, 非離脱例：

709,318±362,904 IEQ, p=0.02)。

移植症例には腎移植後膵島移植の 2 症例が含まれ、いずれもインスリン投与量の減量を認め経過良好である。これらの症例では膵島移植時に basiliximab を併用するものの、基本的な免疫抑制法は腎移植に用いら

れている方法を継続しており、膵島移植に伴う移植腎機能の低下には細心の注意が払われている。

2006年に『New England Journal of Medicine』にエドモントンプロトコルによる膵島移植の多施設共同研究の結果が報告されたが、この中ではbasal C-peptide levelが0.3 ng/ml以上ある場合を膵島生着としている³⁾。同基準を本邦における症例に当てはめると、初回移植後6カ月、1年、2年時における累積膵島生着率はそれぞれ86.5%、78.7%、62.9%であった(図6)。

本邦において開始された主として心停止ドナーによる膵島移植は、観察期間は短いもののI型糖尿病に対して糖尿病状態の改善を期待できる治療法となりうる事が確認され、また実施体制も充実しつつある。現在、凍結保存膵島の使用基準について検討されており、凍結膵島単独あるいは新鮮膵島と組み合わせた形で使用される見込みである。今後は、膵島分離・移植などの費用負担の問題を解決する必要がある、これについても先進医療への申請へ向けて、使用薬剤の医師主導治験を立ち上げる計画が進行中である。

IV. おわりに

膵・膵島移植研究会が長年にわたって準備を進め、2004年から開始された膵島移植症例の第1回の集計結果を誌上で公にすることができた。膵・膵島移植研

究会会員をはじめとする関係各位のご協力の賜であり、稿を終えるにあたり改めて感謝の意を表したい。

文責：膵・膵島移植研究会膵島移植班事務局
後藤満一，斎藤拓朗

文 献

- 1) Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, *et al.* Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-238.
- 2) Ryan EA, Paty BW, Senior PA, *et al.* Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54: 2060-2069.
- 3) Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, *et al.* International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1318-1330.
- 4) 北村惣一郎, 島崎修次, 糸満盛憲, *et al.* ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン. *日本組織移植学会雑誌* 2003; 2: 41-57.
- 5) 膵・膵島移植研究会編. 膵島移植実施マニュアル第3版. 東京: 膵・膵島移植研究会, 2006.