

## IV. 膵臓移植と膵島移植の比較

### 1. はじめに

失われたインスリン分泌機能を補完する移植医療として、膵臓移植と膵島移植がある。本章では、近年の膵島移植の現状を紹介し、膵臓移植との違いについて報告する。さらに、将来の膵臓移植と膵島移植の治療選択についても言及したい。

### 2. 膵島移植の現状

2000年にカナダのアルバータ大学からステロイドフリーの免疫抑制プロトコールと複数回移植を行い、7名全例でインスリン離脱を達成した臨床膵島移植の報告がなされた<sup>(1)</sup>。これがいわゆるエドモントンプロトコールであるが、臨床膵島移植を各国が推進する大きな原動力となった。本邦も1997年に日本膵・膵島移植研究会内に「膵島移植班」が発足し(表1)、2003年に国立佐倉病院にて国内初の臨床膵島分離がなされ、2004年に京都大学にて国内1例目の臨床膵島移植を行った<sup>(2)</sup>。しかしながら、エドモントンプロトコールによる膵島移植は5年グラフト生着率(Cペプチド陽性)は82%であったが、5年インスリン離脱率7.5%と、長期成績では膵臓移植に大きく劣った<sup>(3)</sup>。本邦でも2004-2007年にかけてエドモントンプロトコールに準じた臨床膵島移植が18症例に対し、34回施行された。移植回数は1回が8名、2回が4名、3回が6名であった。膵島生着率(血清Cペプチド $\geq 0.3$  ng/ml)は移植後1年、2年、5年でそれぞれ72.2%、44.4%、22.2%と、やはり長期成績に問題があった<sup>(4)</sup>。

2004年にHeringら<sup>(5)</sup>が、抗CD3抗体を用いたより強力な導入療法による膵島移植の成績を報告した。単回の膵島移植のみで6例中4例でインスリン離脱を達成し、以降、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン製剤と抗TNF- $\alpha$ 阻害剤を導入療法に使用した、いわゆるClinical Islet Transplantation (CIT)プロトコールが現在の主流となった<sup>(6-8)</sup>。2016年に報告されたCITプロトコールによる国際多施設共同研究の結果では、主要評価項目(HbA1c $< 7.0$ %及び重症低血糖の消失)の達成率が1年:87.5%、2年:71%と非常に有用であることが報告された<sup>(9)</sup>。本邦でも2012年より先進医療Bとして同プロトコールを応用した多施設共同臨床研究が開始された(図1)。また以前の膵島移植は心停止ドナーからの膵提供がほとんどであったが、2013年からは膵臓移植に使用されない脳死ドナーからの膵提供を受け、膵島移植が行われるようになった<sup>(10,11)</sup>。脳死ドナーから膵提供により、膵島分離成績は向上し(図2)、膵島移植条件(膵島収量 $\geq$ レシipient体重(kg)当たり5,000IEQ)を満たす頻度が増加、より多くの膵島移植が行われるようになった(図3)。

なお、膵島移植後の成績に関しては、先進医療Bによる臨床試験中のため、本稿に結果を掲載することができない。今後の本邦における臨床膵島移植の結果が待たれる。

### 3. 今後の膵臓移植と膵島移植の治療選択

膵臓移植は「臓器の移植に関する法律」、いわゆる臓器移植法の法整備下で保険診療化された医療であるのに対し、膵島移植は現時点では「再生医療等安全性確保法」の第1種に区分された医療で、保険収載を目指した先進医療Bとして多施設共同臨床試験を行っているのが現状である(表2)。膵臓移植は全身麻酔を要する開腹手術となり、比較的合併症も多く高侵襲な治療方法と言えるが、その80%以上が膵腎同時移植で、移植後の生命予後は飛躍的な改善が期待される<sup>(12)</sup>。一方、膵島移植は分離した膵島組織を経門脈的に肝内へ注入する組織移植で、局所麻酔のみで行うことが可能であるため低侵襲である。

脳死臓器提供の増加から、本邦の膵臓移植数は増加した。しかし、以前として待機期間は長く、さらなる膵臓移植数の増加が望まれる。一方、以前と比べると高齢などのマージナルドナーからの膵臓移植は回避される傾向があり、それらの膵臓が膵島移植に用いられるようになってきた。今後、膵島移植の保険診療化も見越して、膵臓移植と膵島移植の治療選択が一つの課題となる。日本膵・膵島移植研究会が定めた膵島移植の適応基準を表3に示すが、現在も膵臓移植と膵島移植の両方に待機登録している患者もいる。

膵臓移植の約 80%は SPK であり、待機患者の生命予後改善の観点から、SPK 待機患者では膵臓移植が優先されるべきである。一方、PAK、PTA では長期の膵臓移植生着率が著しく不良で、近年の諸外国の膵臓移植成績はむしろそれらを上回る<sup>(13)</sup>。ただし、筆者らの検討では、PAK に関しては抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン製剤を導入時に使用することにより、SPK 同様の移植生着率が期待できることが明らかとなった<sup>(14)</sup>。従って、PAK に関しては患者が膵臓移植・膵臓移植の両者を良く理解し、患者自身が選択出来るようになることが望まれる。一方、PTA に関しては、残念ながら抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン製剤を使用しても、移植生着の改善は認められない。膵臓移植が保険診療化された場合、現時点での成績と患者生命予後に与える影響、治療の侵襲性などを考慮し、腎不全を伴わない 1 型糖尿病患者には膵臓移植が第一選択となりうる可能性がある。

#### 4. おわりに

本邦における膵臓移植の現状を述べるとともに、今後の膵臓移植と膵臓移植の治療選択に関する展望も述べた。膵臓移植、膵臓移植ともに脳死臓器提供増加から得られた恩恵は非常に大きく、今後、益々の脳死臓器提供増加が望まれる。

文責：伊藤泰平（藤田医科大学医学部 移植・再生医学）

藤倉純二（京都大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌・栄養内科）

表 1. 本邦における臨床膵島移植の経緯

1997年	「膵島移植班」発足
1998年	「膵島移植の指針」発行
1999年	「膵島移植知っていますか?」「膵島移植のための膵臓提供について」 「膵島移植の概要」を発行
2000年	膵島移植レシピエント登録開始 「膵島移植実施合意事項」発行
2002年	「膵島移植実施マニュアル」(初版)発行
2003年	国内初の心停止ドナーからの膵島分離(国立佐倉病院)
2004年	国内初の臨床膵島移植(京都大学)
2007年	膵島分離酵素製造過程のウシ血清が問題視され、膵島移植中断
2012年	先進医療B「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心停止ドナーからの膵島移植」として多施設共同研究開始、膵島移植再開
2013年	脳死ドナーからの膵島移植開始(先進医療B「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」)
2016年	「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の第一種再生医療に承認

日本膵・膵島移植研究会膵臓移植班・本邦膵移植症例登録報告(2018),『移植』Vol. 53, No. 2・3, p.139-147 から引用

表 2. 膵臓移植と膵島移植の比較

	膵臓移植	膵島移植
適応	インスリン涸渇 and/or 腎不全合併	血糖コントロールの著しい不良
治療効果	インスリン離脱と血糖値の正常化	血糖変動の安定化
区分	臓器移植	組織移植
麻酔	全身麻酔	局所麻酔
移植方法	開腹下手術	経門脈的注入
侵襲性	比較的高い	低い
合併症	比較的多い	ほとんど無い
費用	保険診療	先進医療B(混合診療)
法整備	臓器の移植に関する法律	再生医療等安全性確保法

膵・膵島移植の現状と展望, 日本外科学会雑誌 第121 巻第2 号 In press から引用

**表 3. 膵島移植の適応**

- 
1. 内因性インスリンが著しく低下し、インスリン治療を要する
  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
- 

日本膵・膵島移植研究会ホームページから引用

## FIGURE LEGENDS

### 図 1. 膵島移植臨床試験の免疫抑制プロトコール

日本膵・膵島移植研究会膵臓移植班・本邦膵移植症例登録報告 (2018), 『移植』 Vol. 53, No. 2・3, p.139-147 から引用

### 図 2. 心停止ドナーと脳死ドナーにおける膵島分離成績の比較

本邦における心停止ドナー膵を用いた場合の膵島分離成績は 275,550 IEQ であったのに対し、脳死ドナー膵では 362,700 IEQ と有意に膵島分離成績が良好であった。

*The Effects of Using Pancreases Obtained from Brain-Dead Donors for Clinical Islet Transplantation in Japan. Journal of Clinical Medicine. 2019;8(9).*から引用

### 図 3. 先進医療 B での臨床膵島分離結果

2012 年の臨床膵島移植再開以降、19 回の膵島分離が行われ、うち 14 回で膵島移植可能である膵島収量基準を満たし、新規免疫抑制プロトコールによる膵島移植が実施された。心停止ドナー膵では 6 回の膵島分離が行われたうち、4 回 (66.7%) で膵島収量基準を満たし、膵島移植が施行されたのに対し、脳死ドナー膵は 13 回中 10 回 (76.9%) で膵島移植 が施行された。

日本膵・膵島移植研究会膵島移植班・膵島移植症例登録報告 (2018), 『移植』 Vol. 53, No. 2・3, p.149-156 から引用

## 参考文献

1. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*. 2000;343(4):230-8.
2. Saito T, Ise K, Sato Y, Gotoh M, Matsumoto S, Kenmochi T, et al. The start of an islet transplantation program in Japan. *Transplant Proc*. 2005;37(8):3424-6.
3. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes*. 2005;54(7):2060-9.
4. Anazawa T, Saito T, Goto M, Kenmochi T, Uemoto S, Itoh T, et al. Long-term outcomes of clinical transplantation of pancreatic islets with uncontrolled donors after cardiac death: a multicenter experience in Japan. *Transplant Proc*. 2014;46(6):1980-4.
5. Hering BJ, Kandaswamy R, Harmon JV, Ansite JD, Clemmings SM, Sakai T, et al. Transplantation of Cultured Islets from Two-Layer Preserved Pancreases in Type 1 Diabetes with Anti-CD3 Antibody. *Am J Transplantation*. 2004;4(3):390-401.
6. Bellin MD, Barton FB, Heitman A, Harmon JV, Kandaswamy R, Balamurugan AN, et al. Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantation in type 1 diabetes. *Am J Transplant*. 2012;12(6):1576-83.
7. O'Connell PJ, Holmes-Walker DJ, Goodman D, Hawthorne WJ, Loudovaris T, Gunton JE, et al. Multicenter Australian trial of islet transplantation: improving accessibility and outcomes. *Am J Transplant*. 2013;13(7):1850-8.
8. Matsumoto S, Takita M, Chaussabel D, Noguchi H, Shimoda M, Sugimoto K, et al. Improving efficacy of clinical islet transplantation with iodixanol-based islet purification, thymoglobulin induction, and blockage of IL-1beta and TNF-alpha. *Cell Transplant*. 2011;20(10):1641-7.
9. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, Eggerman TL, Alejandro R, Bellin MD, et al. Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1230-40.
10. 伊藤泰平, 明石優美, 剣持 敬, 日本膵・膵島移植研究会膵島移植班. 膵島移植症例登録報告 (2018). *移植*. 2018;53(2-3):149-56.
11. Ito T, Kenmochi T, Kurihara K, Kawai A, Aida N, Akashi Y, et al. The Effects of Using Pancreases Obtained from Brain-Dead Donors for Clinical Islet Transplantation in Japan. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(9).
12. Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant*. 2004;4(12):2018-26.
13. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, Hering BJ, Wease S, Naziruddin B, et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1436-45.
14. Ito T, Kenmochi T, Aida N, Kurihara K, Kawai A, Ito T. Effectiveness of Preceding Solo Kidney Transplantation for Type 1 Diabetes With End-Stage Renal Failure. *Transplant Proc*. 2018;50(10):3249-54.

図1

膵島移植回数		初回	2回目	3回目	
		-12h 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 days	-12h 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 days	-12h 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 days	
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)			
	パシリキシマブ (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レセプター製剤: エンブレル®)	↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑	
維持免疫療法	カルシニューリン阻害剤 (3種いずれか)	タクロリムス (プロGRAF®)	トラフ血中濃度: 術後3ヶ月; 10-12 ng/ml 術後3ヶ月以降6ヶ月; 8-10 ng/mL それ以降; 6-8ng/mL		
		サイクロスポリン (ネオール®)	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: 術後3ヶ月; 10-12 ng/ml 術後3ヶ月以降6ヶ月; 8-10 ng/mL それ以降; 6-8ng/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: 500~1500mg/日		

図2

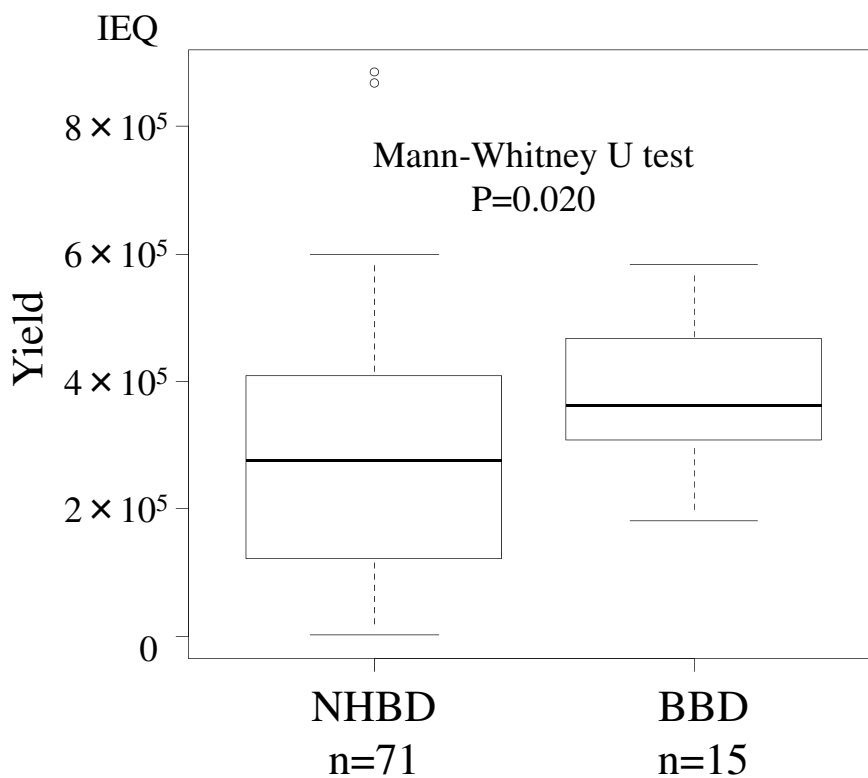


図3

