



TOPICS

## 糖尿病に対する移植治療 — 膵島移植の現況 —

信州大学医学部外科学講座(1)

三 田 篤 義

## I はじめに

1型糖尿病は自己免疫の機序によりインスリン産生細胞である膵臓内の $\beta$ 細胞が破壊され、重症になると体内でほとんどインスリンが産生されなくなるためインスリン補充療法のみでは調節が難しく、高血糖、あるいはインスリン投与量の過剰による低血糖のために意識消失や動脈硬化の進行による心筋梗塞、腎不全など生命に危険が及ぶ重篤な合併症を引き起こす。

膵島移植は、そのような重症1型糖尿病に対する新しい治療であり、膵臓から分離した $\beta$ 細胞を含む膵島細胞を肝臓の門脈内に注入する組織移植のひとつである。ことに2000年にShapiroら<sup>1)</sup>により報告されたエドモントン・プロトコールによる劇的な治療成績の改善により、膵島移植は一躍次世代の糖尿病治療法として脚光を浴びている。重症1型糖尿病に対する移植治療としては他に膵移植があるが、こちらは膵島細胞を含む膵臓を開腹手術によって移植する方法である。

## II 膵島移植の適応基準

膵島移植の適応基準は表1に示したとおりである。インスリン補充療法のみでは血糖安定性が得られない重症1型糖尿病が適応となる。末期糖尿病性腎症を合併している場合は膵島移植の適応外であるが、腎移植後6カ月以上経過し、血清クレアチニン1.8 mg/dl以下で直近6カ月の血清クレアチニン上昇が0.2 mg/dl以下かつ持続的上昇を認めない、ステロイド内服量10 mg/dl以下などの条件を満たせば膵島移植の対象となる。

膵島移植のためのレシピエント登録は、膵・膵島移植研究会で認定を受けた施設で行うことができる(表2)。2007年12月末の時点で157名が登録され、18名が膵島移植を受けた<sup>2)</sup>。

## III 膵島移植の実際の手技

膵島移植の手順は以下の如くである。

## 1. ドナーからの膵臓摘出

欧米では、膵移植と同様に、脳死ドナーから摘出した膵臓を用いて膵島移植が行われている。膵移植ではBody Mass Index (BMI) が低く、若いドナーの膵

臓がグラフト生着率が高いのに対し、膵島移植において最も数多くの膵島細胞を分離しうるのはBMIが30以上で中年以降のドナーの膵臓からであり、ドナー選択において棲み分けがなされている。

それに対して日本では、組織移植である膵島移植は

表1 膵島移植の適応基準

1. 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
2. 禁忌条件
① 重度の心疾患、肝疾患(心移植または肝移植と同時に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

表2 膵島移植認定施設

東北大学医学部附属病院
福島県立医科大学附属病院
国立病院機構千葉東病院
京都大学医学部附属病院臓器移植医療部
大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科
神戸大学医学部肝胆膵外科
福岡大学医学部附属病院
筑波大学臨床医学系外科
東京女子医科大学第3外科
日本医科大学第1内科
名古屋第2赤十字病院移植外科
豊橋市民病院血液浄化センター
京都府立医科大学移植内分泌外科
岡山大学医学部・医学部附属病院

脳死ドナーから摘出された膵臓を用いることが困難な状況にあり、現在は心停止ドナーの膵臓が用いられている。膵島細胞は虚血に陥ると apoptosis を引き起こすため、膵臓摘出に際し如何に阻血時間を短縮するかが重要である。日本では、心停止ドナーからの膵臓摘出に際し、心停止となる直前に血管にカニューレーションを行い、心停止とともに灌流液を流して臓器保存をはかる方法が定着しており、膵島移植における膵臓摘出でも同様な方法を取り入れ、臓器の温阻血防止に努めている。

## 2. 膵島分離

摘出した膵臓から血管や脂肪組織を取り除き、膵管内に消化酵素の一種である Collagenase を注入する。続いて、膵臓を小片に切り分けて Collagenase を含む溶液に浸し、閉鎖回路の中で灌流させながら溶液の温度を上げていくと Collagenase の消化作用により膵臓内の結合組織が分解し、膵島が外分泌組織から分離される。ほどよいタイミングで冷却することにより Collagenase の反応を止めると、膵外分泌組織から分離された状態の膵島細胞を多く含む溶液が得られる。この溶液から、比重溶液を用いた遠心分離によって膵島細胞のみを純化する。

膵島分離・純化の利点は、①移植する組織量が減ること、②合併症の原因となる膵外分泌組織を除けること、であるが、分離・純化自体がストレスとなり膵島細胞の apoptosis を誘導することが知られており、膵臓中のすべての膵島細胞を回収するのは困難である。したがって膵島分離・純化の良否が回収できる膵島細胞数を大きく左右し、膵島移植の成績に多大な影響を与える。

## 3. 膵島細胞の門脈注入

分離・純化し回収した膵島細胞をバッグに充填し、肝臓門脈内に注入する。透視下に経皮経肝門脈穿刺を行い、ガイドワイヤーテクニックにより門脈本幹にカテーテルを留置し、点滴の要領で膵島細胞を移植する。この際門脈血栓症が問題となるが、その予防として移植する組織量を10 ml 以下にする、一定圧で注入し、門脈圧が高くなったときには注入を中断する、ヘパリ

ンを併用する、といった工夫がなされている。カテーテル抜去時には出血を予防するため肝実質内にスポンゼルを充填し手技を終了する。

全身麻酔下で開腹手術を要する膵移植と異なり、膵島移植は局所麻酔下に行うことができ、所要時間も短い。低侵襲な手技であるため、数日後に退院することも可能である。膵島移植は合計3回まで行うことができ、膵島移植後に HbA1c が7.0以上、または重症低血糖発作を認める場合は追加移植の適応となる。

## IV 膵島移植の成績

脳死ドナーからの膵島移植が行われている欧米では、80%以上のレシピエントで移植後1年以内にインスリン離脱した、と良好な成績が報告された。しかし長期成績をみると、移植後の経過とともにグラフト機能が徐々に低下し、移植後5年インスリン離脱を維持できるのは20%に満たないことが明らかになってきた<sup>3)</sup>。Cペプチドの分泌は保たれていることから完全なグラフト喪失ではないため、インスリン治療を再開しても移植前に比し血糖コントロールは良好で、重症低血糖発作や動脈硬化などの合併症を減らす効果は認められている。現在は免疫抑制療法の工夫により長期成績の改善へ向けて臨床研究が続けられている。

日本における心停止ドナーからの膵島移植ではインスリン離脱を得ることが難しく、現段階ではインスリン治療による血糖コントロールを改善するのが精一杯である。しかし、膵島移植は低侵襲なため、重篤な合併症を来すことは稀であり、手技に伴う死亡がこれまでに1例も報告されていない。多くの血管合併症を有する重症糖尿病患者に対し全身麻酔下の開腹手術を要する膵移植では、欧米からの報告で10%前後の周術期死亡を認めており、膵島移植の低侵襲性は大きな利点と考えられ、膵島分離・純化や免疫抑制療法の改良などによりさらなる成績の向上が期待される治療である。

## V まとめ

膵島移植は、ドナーから摘出した膵臓から膵島細胞を分離して肝臓門脈に注入する組織移植であり、重症1型糖尿病がその適応となる。低侵襲な治療であり、成績の向上へ向けて臨床研究が進められている。

## 文 献

- 1) Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343: 230-238, 2000
- 2) 膵・膵島移植研究会膵臓移植班: 膵島移植症例登録報告(2008). *移植* 43: 482-485, 2008
- 3) Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM: Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 54: 2060-2069, 2005