

綜 説

1 型糖尿病に対する膵島移植

三 田 篤 義

信州大学医学部外科学第一教室

Islet Transplantation for Type 1 Diabetes Mellitus

Atsuyoshi MITA

Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine

Key words : islet transplantation, type1 diabetes mellitus, insulin-dependent state, pancreas transplantation

膵島移植, 1 型糖尿病, インスリン依存状態, 膵臓移植

I はじめに

膵島移植とは、インスリンのみでは十分に血糖をコントロールすることができない、重症1型糖尿病の患者に行う治療である。臓器提供者（ドナー）から提供された膵臓から、インスリン分泌細胞を含む膵島を単離し、患者の肝臓の門脈に点滴で移植する（図1）。

本稿では、2014年4月より信州大学医学部附属病院で治療を行うことができるようになった、新しい治療法である「1型糖尿病に対する膵島移植」について述べる。

II 1 型糖尿病

A 糖尿病とは？

糖尿病は、インスリンの作用が不足し、慢性的に血糖が高くなる疾患である。

人間は約60兆個の細胞で構成されているが、それぞれの細胞が活動するにはエネルギーが必要である。このエネルギーを効率よく生み出すことができる原料がグルコースで、各細胞はグルコースを取り込んで、エネルギーを得、活動している。各細胞にグルコースを取り込ませる働きをするホルモンがインスリンであり、したがってインスリンが不足すると細胞がグルコースを取り込むことができず、血液中のグルコース濃度が

上昇する。これが高血糖と呼ばれる状態である。

高血糖が長期間続くと、動脈硬化を引き起こし、さまざまな臓器や組織への血液の供給が滞って、虚血を惹起する。虚血によりさまざまな臓器や組織の障害が起こり、神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、心筋梗塞、脳梗塞など重篤な糖尿病合併症を引き起こす。

B 糖尿病の分類

糖尿病は、その病因により、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の糖尿病の4つに大きく分類される。2型糖尿病は、いわゆる生活習慣病の代表的な疾患で、インスリンの分泌の低下や、インスリン抵抗性の増加により、慢性的な高血糖状態となる。遺伝的素因と環境因子が関与して発症すると考えられ、本邦における糖尿病の95%は2型糖尿病である。それに対して1型糖尿病では、インスリンを産生する細胞であるβ細胞が破壊され、人体にとって重要なホルモンであるインスリンが絶対的に不足する。β細胞に対する自己抗体により破壊が起こる自己免疫的機序が関与しているが、その他にも未だ解明されていない原因があると考えられている。

糖尿病の状態は、「インスリン非依存状態」と「インスリン依存状態」の2つで言い表される（表1）。前者はβ細胞からのインスリン分泌が保たれている状態で、食事療法や経口糖尿病薬の効果がみられる。さらに病状が進んでも、少量は自己のインスリンが分泌されているので、血糖に応じて生体内で自動的に分泌

別刷請求先：三田 篤義 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部外科学第一教室
E-mail : mita@shinshu-u.ac.jp

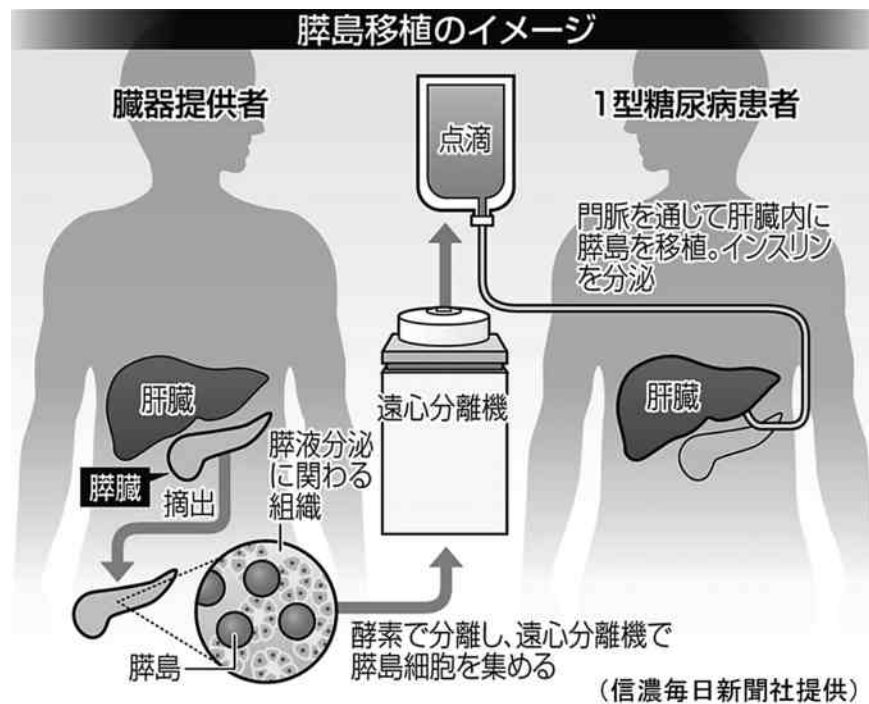


図1 膵島移植のイメージ

膵島移植はインスリン依存状態となった1型糖尿病患者を対象とする組織移植で、ドナーより提供された膵臓から単離した膵島細胞を、患者の肝臓の門脈に留置したカテーテルから点滴のように移植する。

表1 インスリン依存状態と非依存状態の違い

	インスリン依存状態	インスリン非依存状態
特徴	生命維持のためインスリンが必要	血糖コントロールのためインスリンが必要なことがある
臨床指標	(絶対的欠乏) 血糖値：不安定 ケトン体：著増することがある	(相対的欠乏) 血糖値：さまざま ケトン体：増加してもわずか
治療	1. 強化インスリン療法 2. 食事療法 3. 運動療法 4. 移植	1. 食事療法 2. 運動療法 3. 経口薬・GLP-1受容体作動薬もしくはインスリン療法
インスリン分泌能 (空腹時血中Cペプチド)	枯渇 ($<0.5 \text{ ng/mL}$)	保たれている ($\geq 0.5 \text{ ng/mL}$)

量が調整され、足りないインスリンを補充すれば正常な血糖値を保つことができる。それに対して、インスリン分泌が枯渇してしまう後者では、インスリン注射なしでは高血糖を回避できない上、血糖に応じてインスリン投与量を調整することが難しいため、時にはインスリンが効きすぎて低血糖を起こしてしまうことがある。このように、後者の「インスリン依存状態」にある糖尿病は、インスリンを持ってしても血糖をコントロールすることが難しい疾患で、糖尿病合併症を引

き起こし、生命に危険が及ぶ場合も少なくない。

III 1型糖尿病に対する移植治療

A 移植とは？

移植とは、不全状態に陥った臓器や組織を新しい臓器や組織で置換する治療法である。例えば、心不全に対する心移植、呼吸不全に対する肺移植、肝不全に対する肝移植などである。悪性腫瘍に対する外科手術では、病巣部位を手術で取り除くので、臓器機能の一部

表2 膵島移植適応患者と禁忌事項

膵島移植適応
<ul style="list-style-type: none"> ・インスリン依存状態糖尿病 <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・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 ・原則として75歳以下 <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発症後5年以上経過していること
膵島移植禁忌事項
<ul style="list-style-type: none"> ・重度虚血性心疾患・心不全 ・高度の神経障害 ・重度脳血管障害 ・進行中の壊疽 ・安定化していない前増殖あるいは増殖網膜症（除失明） ・肥満 BMI\geq25 kg/m² ・感染症 ・悪性腫瘍の5年以内の既往 ・肝疾患 ・アルコール依存症 ・その他移植に適さないもの <ul style="list-style-type: none"> ・糖尿病性腎症4期

が失われる。それに対して、移植医療では不全臓器を取り除き、あるいは不全臓器は残したまま、正常な機能を有する新しい臓器を植えるため、ほぼ健康だった時の状態まで体調が回復する。

問題は、新しい臓器をどこから入手するか、ということである。移植医療においては、臓器提供者（ドナー）の存在がかかせない。

B 1 型糖尿病に対する移植治療

インスリン依存状態にある1型糖尿病は、 β 細胞が機能不全に陥った状態であると言える。 β 細胞は、その他のホルモンを産生する α 、 δ 、 ϵ 細胞などと共に膵島（ランゲルハンス島）と呼ばれる細胞塊を形成し、膵臓内に100万個ほど存在する。そこで、 β 細胞不全に対して膵臓や膵島を移植する、といった発想が生まれた。これが、1型糖尿病に対する膵臓移植、および膵島移植である。膵島移植の適応となる患者の条件と禁忌事項を表2にまとめた。

C 膵臓移植

膵臓移植は、開腹手術によって膵臓を骨盤腔に植える臓器移植である。患者本人の膵臓は β 細胞が枯渇しインスリンを分泌しなくなっているが、グルカゴンやソマトスタチンなどの他のホルモンは産生されていて、膵液を分泌する外分泌細胞も残っているため、膵臓を摘出することはしない。ドナーから提供いただいた膵

臓グラフトは十二指腸の一部とともに骨盤腔に移植され、動脈と門脈は腸骨動静脈に吻合される。膵臓グラフトは外分泌細胞を含むため、移植されると膵液を分泌する。膵液は消化酵素を含むので、骨盤腔内に漏出すると腹膜炎をきたす。そこで、十二指腸を小腸（回腸）や膀胱に吻合して、腸管内、あるいは尿中に膵液が排泄されるようにする。インスリン依存状態にある1型糖尿病の患者の中には、糖尿病性腎症が進行して血液透析療法が導入されている方も多くいるが、そのような患者には膵臓と同時に腎臓を移植して、インスリンのみならず血液透析からも離脱し得る膵腎同時移植という方法もある。

D 膵島移植

一方、膵島移植は、1型糖尿病を治療するのに膵外分泌細胞はいらないので、 β 細胞を含む膵島だけを移植しよう、という発想の治療である。ドナーから提供いただいた膵臓グラフトから膵島だけを取り出し、体表から肝臓を経由して門脈にカテーテルを挿入し、膵島浮遊液を点滴で植える組織移植である。したがって、膵島移植では移植するのに手術が不要で、手技は短時間で終了するため、患者への負担がより少ないという特徴がある。

膵臓移植と膵島移植の違いを表3にまとめた。

表3 膵臓移植と膵島移植

	膵臓移植 (臓器移植)	膵島移植 (組織移植)
対象	インスリン依存状態糖尿病	
歴史	1966年～ (生体1979年～) 日本 1984年～ (生体2004年～)	1974年～ (1990年初のインスリン離脱症例) 日本 2004年～
手技	血管・膵管・腸管吻合	門脈穿刺・門脈内注入
合併症	血栓症・膵液瘻・イレウス	出血・門脈血栓症 (移植関連死亡極小)
症例数	世界 >37,000例	北米 571患者 (1072回, 1999-2009)



図2 先端細胞治療センター

ドナー膵臓からの膵島単離は、信州大学医学部附属病院の先端細胞治療センター(A)内にある細胞調整室2(B)で行われる。

IV 膵島移植の方法

A 膵島単離

膵臓から膵島を取り出す工程を膵島単離 Islet isolation と呼んでいる¹⁾。ドナー膵臓からどれくらいの数の良質な膵島を単離できるか、が膵島移植の成否に大きく関わっている。

膵島単離は、信州大学医学部附属病院の先端細胞治療センターにある細胞調整室2で行われる(図2)。ドナー病院で臓器摘出術により得られた膵臓が搬送されて来ると、まず膵臓に付属している脂肪組織や血管を排除して膵臓だけにする(図3A)。膵管にカニューラを挿入し(図3B)、ここから、膵島細胞と外分泌細胞を結合している組織を分解することのできる消化酵素コラゲナーゼを含む溶液を注入する(図3C)。この過程を膵臓の膨化(図3D)と呼んでいる。この間、コラゲナーゼの温度を低温に保っておくと、消化作用が抑えられた状態が続く。

十分に膨化したところで膵臓を細片に切り離し、Ricordi Chamber と呼ばれる容器に収め(図4A)、

半閉鎖回路の中を循環させながら徐々にコラゲナーゼの温度を上げていき、体温と同等な37℃くらいになると、膵管内に充満したコラゲナーゼが消化作用を示し、膵島とその他の組織を結合する線維組織が解けてくる(図4B)。膵外分泌細胞が剥がれた状態の分離膵島が十分に増えてきたところでコラゲナーゼの温度を急激に下げて酵素反応を止め、分離膵島を含む細胞浮遊液を回収する。得られた細胞群の中には膵島細胞や膵外分泌細胞、膵管細胞などが含まれている。

続いて遠心分離器を用いて膵外分泌細胞などから膵島細胞を単離する(図4C)。膵島細胞は、膵臓内の大部分を占める膵外分泌細胞に比べて比重が軽いので、細胞群を比重溶液の中に浮遊させ、洗浄血球処理装置COBE2991を用いて遠心分離し、比重の軽い細胞群を回収すると、純度の高い膵島を得ることができる(図4D)。この工程を純化と呼ぶ。

B 膵島移植

単離された膵島が移植基準を満たせば(表4)、いよいよ移植を行う。膵島浮遊溶液を移植バッグに収めて患者の元へ向かう。

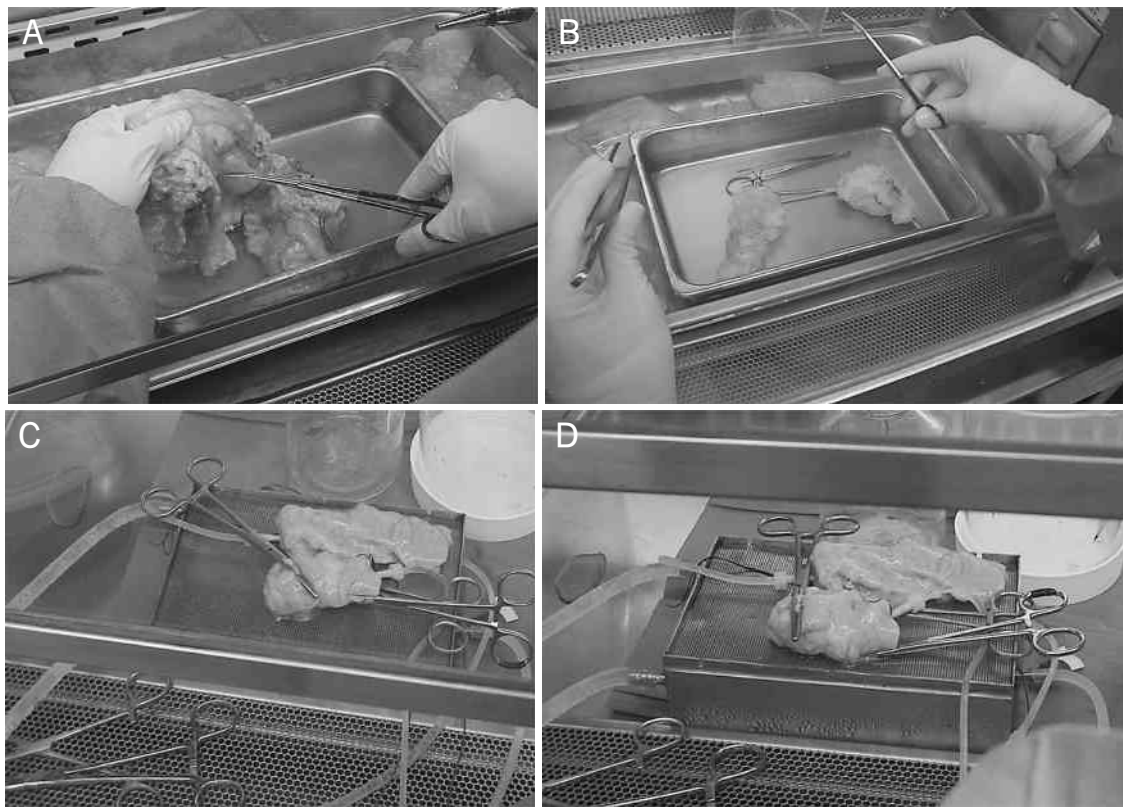


図3 膵島単離の手順1

A：ドナー膵臓に付着した十二指腸や血管を取り除き、膵頭部と体尾部に分割する。B：主膵管にカニュラを挿入し、膵臓に付着した脂肪組織を取り除いて綺麗にする。C：主膵管に挿入したカニュラから、冷やした酵素溶液を注入する。D：徐々に注入圧を上げていくと、膵臓が膨化してくる。

Interventional radiology によって患者の体表から肝臓を穿刺，カテーテルを門脈内に留置する（図5 A, B）。このカテーテルに，点滴のように膵島浮遊液が入った移植バッグを接続し，約1mの高さで点滴する（図5 C）。門脈圧が上昇しないか，確認しながら，通常は10数分程度で移植手技が終了する。門脈内に点滴された膵島は，門脈末梢枝に塞栓し，2週間ほど経過して血管新生が起こってくると生着して，高血糖に反応してインスリンを分泌するようになる。膵島移植では，移植手技に伴う重篤な合併症がほとんど起こらないのが大きな利点となっている。

膵島細胞においても，他の移植医療と同様に，移植後の拒絶反応が問題となる。拒絶反応とは，患者の免疫反応により，ドナーから移植されたグラフトを排除しようとする反応のことで，移植医療における最大の問題の一つである。拒絶反応を抑えるために免疫抑制剤の投与を行う。膵島は拒絶反応が起こりやすい組織で，移植の後は一生涯免疫抑制剤を飲み続ける必要がある。1型糖尿病は自己免疫的機序により発症するため，ドナー膵島を移植すると1型糖尿病の再発も問題とな

るが，免疫抑制剤は再発も抑えると考えられている。

V 膵島移植の歴史

A 膵島移植の誕生

1966年にはヒトに対する膵臓移植が始まったが，動物実験で膵島移植が成功したのは1967年，その時は8～10匹のラットから1匹分の膵島を得るのがやっとであった。その後，膵島単離技術の進歩を経て，1974年にアメリカ・ミネソタ州ミネソタ大学でヒトに対する初めての膵島移植が行われ，その後もヒトに対する膵島移植が実験的に行われてきたが，その成績は惨憺たるものであった。

B エドモントン・プロトコルの出現

そのような中，2000年にカナダ・アルバータ州エドモントン大学から，インスリン離脱率100%の新しい膵島移植プロトコルが発表された²⁾。この結果は全世界に衝撃をもって迎えられ，その後世界各国で追試が行われて同等の成績が報告されるに至り³⁾，エドモントン・プロトコルとして膵島移植を一気に臨床レベルの医療へと押し上げることとなったのである。エドモ

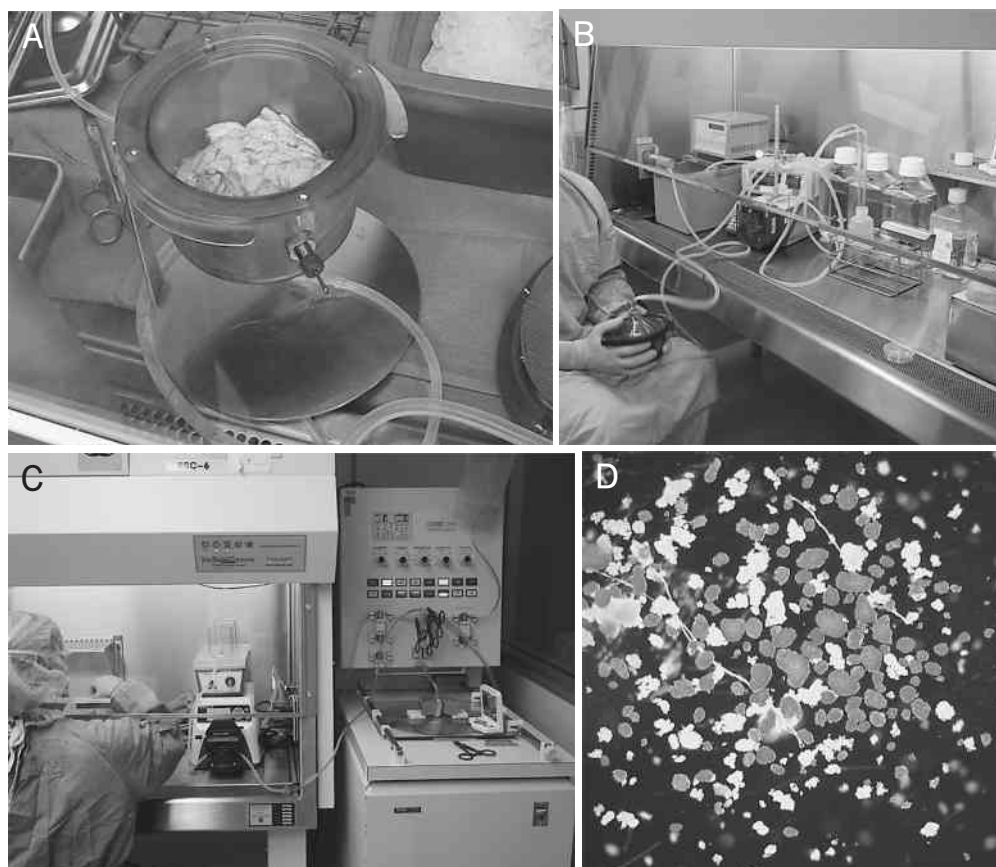


図4 膵島単離の手順2

膵島単離の手順 A：膵臓を10片程度に細分して Ricordi Chamber に入れて蓋を閉める。B：半閉鎖回路で酵素溶液を巡回させながら徐々に温度を上げていくと、酵素による膵臓内結合組織の消化が起こり、細胞同士の結合が緩くなってバラけてくる。C：膵臓内の様々な細胞を回収し、洗浄血球処理装置 COBE2991 を用いて、比重の軽い膵島を分離していく。D：純度の高い膵島を単離することができた。ジチゾンにより濃く染色されているのが膵島で、それ以外の細胞は主に膵外分泌細胞である。

表4 膵島単離後の移植適応基準

膵島量	≥5,000 IEQ/kg (患者体重)
純度	≥30%
組織量	≤10 ml
Viability	≥70%
グラム染色陰性	
エンドトキシン	≤5 IU/kg (患者体重)

表5 エドモントン・プロトコル

- 対象は血中C-ペプチドが測定限界以下の1型糖尿病
- 膵島単独移植で、腎不全合併患者は対象としない
- 低血糖発作を繰り返す重症1型糖尿病を適応とする
- 移植膵島は
 - 新鮮膵島のみを用いる
 - 単離の工程で動物タンパクを使用しない
 - 冷阻血時間を最短にする
- インスリン離脱が得られるまで繰り返し移植する

ントン・プロトコルの詳細を表5に示す。膵島単離では、ドナー膵臓に存在する100万個の膵島すべてを取り出すことができず、数が目減りしてしまう。患者の体内に移植すると、拒絶反応や生体反応による細胞傷害を受けて膵島の数が減少する。血管新生が起こって酸素供与が開始されるまでは低酸素状態になって、さらに膵島が減少してしまう。膵島はとても弱い細胞で、

単離後、時間を経るに従って数が減少してしまい、保存が効かない。エドモントン・プロトコルでは新鮮膵島を移植することにより可及的に数多くの膵島を移植し、免疫抑制剤の組み合わせを工夫することによって移植後の膵島の減少を抑えて、さらに、十分な膵島の数に達するまで繰り返し肝臓門脈内に移植することで、様々な問題を一気に解決したのである。

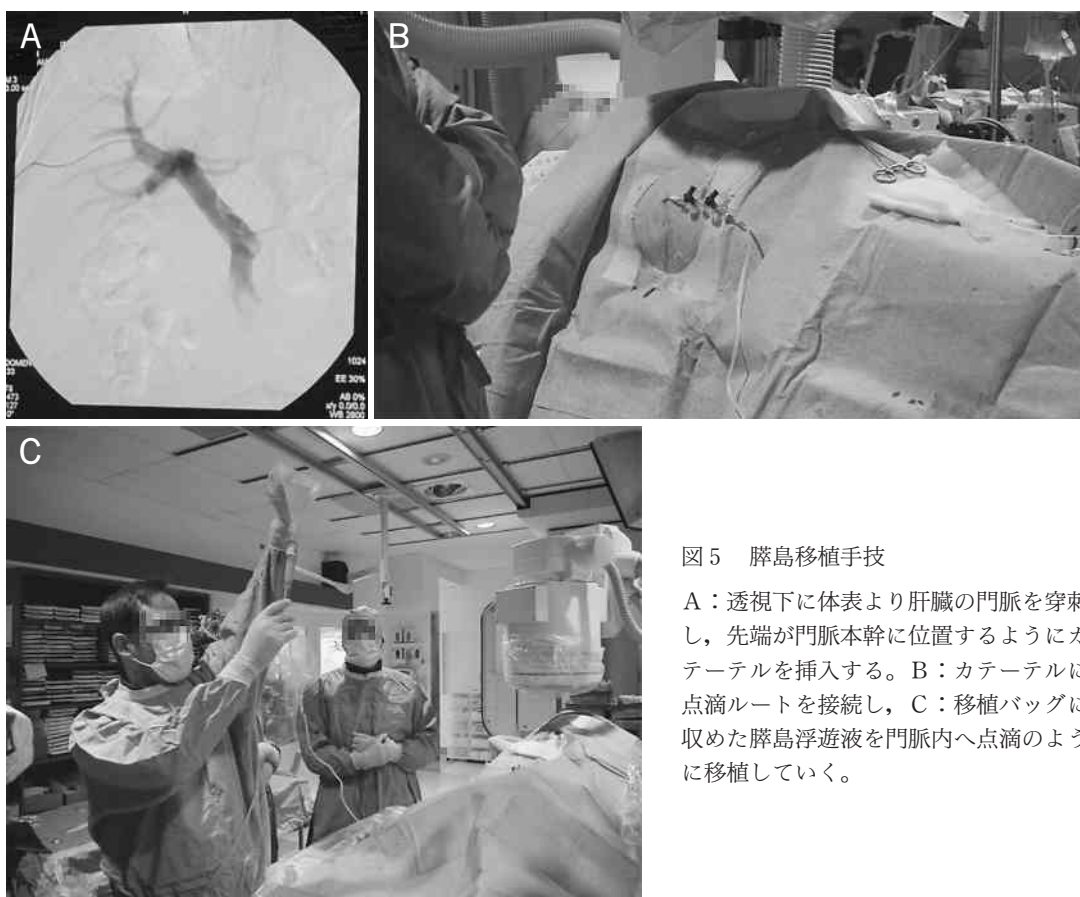


図5 膵島移植手技

A：透視下に体表より肝臓の門脈を穿刺し、先端が門脈本幹に位置するようにカテーテルを挿入する。B：カテーテルに点滴ルートを接続し、C：移植バッグに収めた膵島浮遊液を門脈内へ点滴のように移植していく。

この結果を受けて、それまでヨーロッパや北米で細々と実験医療として行われてきた膵島移植が世界中で脚光を浴びるようになり、それ以外の地域でも臨床膵島移植が行われるようになった。日本でも、2004年に京都大学のグループにより初めて膵島移植が行われた⁴⁾。

C 膵島移植の問題点

2005年にエドモントン・プロトコルを用いた臨床膵島移植の長期成績が発表された⁵⁾。2～3回の膵島移植により8割以上のインスリン離脱が達成され、短期成績は依然良好であったのだが、徐々に膵島グラフト機能が低下し、インスリン分泌が減少して自己注射の再開を余儀なくされる症例が増加し、移植後5年でインスリン離脱を維持できる症例が10%以下であることが明らかとなった。

また、2006年頃に、当時使用されていたコラゲナーゼを精製する過程でウシの髄膜を使用していることが明らかとなり、プリオン混入の危険があって臨床で使用することができなくなった。当時他には優れたコラゲナーゼが発売されておらず、一時臨床膵島移植がストップする事態となった。膵島移植は再び冬の時代に

逆戻りしてしまったのである。

D 膵島移植の改良

そのような中、エドモントン・プロトコルを改良して、膵島移植の長期成績を改善させようとする研究がなされるようになった。一人の患者を治療するのに複数のドナーが必要であるという膵島移植の欠点を補うべく、ドナー選択と膵島単離技術の向上、免疫抑制療法の改良を組み合わせた新しいプロトコルにより、一人のドナーからの膵島移植でインスリン離脱が達成され、多くの症例で移植後5年が経過してもインスリン離脱を維持できることが示されたのである⁶⁾。

2008年頃には新規コラゲナーゼが開発・発売されて臨床膵島移植が再開された。北米にあるClinical Islet Transplantation Registry (CITR)を主体とした、新しいプロトコルを用いた多施設共同大規模臨床試験CIT07が開始された。近年、症例の集積と観察が終了し、まもなく詳細な結果が報告される予定だが、移植後5年間インスリン離脱を維持できる症例が6割に達し、さらに多くの症例で膵島グラフトからのインスリン分泌が維持されて血糖管理が容易となり、晩期の糖尿病合併症を回避することができるようになっ

た⁷⁾。膵島移植はようやく膵臓移植と同等の成績を示すことができるようになったのである。

VI 海外における膵島移植の現状

現在、エドモントン・プロトコル誕生の地であるカナダでは、いわゆる保険治療として膵島治療を受けることができ、年間50人以上の患者が膵島移植を受けている⁸⁾。ニュージーランドやイギリスでも標準治療として認められるようになってきた。アメリカでは、CIT07の結果を待って保険でカバーされる治療になる見込みとなっている。

VII 日本の現状

日本でも1970年代には膵島移植が研究されるようになり、信州大学外科学教室の先輩も膵島移植研究を行っていた。1982年に発足した膵臓移植懇話会は、その後規模を拡大して日本膵・膵島移植研究会と名を改め、2015年には第42回を数える学術集会を連綿と開催してきた。

海外で研鑽を積んだ先生方が中心となり、前述したように2004年に京都大学のグループが日本で初めての膵島移植を行ったが、当時の様々な制約により、心停止ドナーからの移植であった⁴⁾。海外では膵島移植は脳死ドナーから提供を受けて行われている。膵島はとても虚血に弱い組織であるため、心停止直前の低血圧による臓器虚血の危険が高い心停止ドナーよりも、ほぼ安定した循環状態のもと、臓器保存液の灌流により微小血栓を形成することなく血管内が置換される脳死ドナーの方が膵島に対する虚血のダメージが少ないと考えられるからである。

日本では、2007年にコラゲナーゼ問題で臨床膵島移植が一時停止となるまでに18人の患者が計34回の膵島移植を受けているが、いずれも心停止ドナーから提供を受け単離された膵島を用いている。膵島グラフトからのインスリン分泌が確認されたが、インスリン離脱を達成した患者は3人のみであった。

2012年に新しいコラゲナーゼが日本でも手に入るようになり、CIT07の新しいプロトコルを元にして、日

本で入手できる免疫抑制剤を組み合わせた、日本膵・膵島移植研究会プロトコルを用いて、多施設共同臨床研究を開始した。この臨床研究で、膵島移植は先進医療Bの認定を受け、将来の保険収載を目指して症例の集積が行われている。また、2013年からは脳死ドナーから提供を受けて膵島単離を行うことが可能となり、2013年10月に日本で初めて脳死ドナーからの膵島移植が行われた。2015年3月までに3人の患者に計4回の移植が行われている。

信州大学では、2013年9月に日本膵・膵島移植研究会の膵島分離・凍結・移植認定施設となり、2014年4月より1型糖尿病患者の膵島移植の登録を開始した。

現在、日本で膵島分離・凍結・移植認定施設となっているのは信州大学を含めて10施設である。日本膵・膵島移植研究会の下部組織であるシェアリング委員会によって、それぞれの施設にドナー割り当て地域が決められており、信州大学では長野県、および山梨県でドナーが発生した場合に優先して膵島移植が行うことができるシステムとなっている。

VIII ま と め

膵島移植はインスリン依存状態となった1型糖尿病患者を対象とする組織移植である。膵島単離技術の進歩や免疫抑制療法の改良により膵臓移植と同等の成績を示すことができるようになってきた。日本では臨床研究として、症例の集積が行われているところである。

謝 辞

膵島移植の統括責任者である外科学第一教室教授の宮川眞一先生、膵島移植チームと一緒に膵島移植プロジェクトを推進して下さっている糖尿病・内分泌代謝内科の佐藤吉彦先生、移植外科の池上俊彦先生、大野康成先生、増田雄一先生、消化器外科の小林 聡先生、清水 明先生、移植コーディネーターの後藤美香さん、百瀬美希さん、膵島移植適応検討委員会委員長の糖尿病・内分泌代謝内科教授駒津光久先生にこの場を借りて謝意を表します。

文 献

- 1) Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, Olack BJ, Scharp DW : Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes* 37 : 413-420, 1988
- 2) 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
- 3) Froud T, Ricordi C, Baidal DA, Hafiz MM, Ponte G, Cure P, Pileggi A, Poggioli R, Ichii H, Khan A, Ferreira JV, Pugliese A, Esquenazi VV, Kenyon NS, Alejandro R : Islet transplantation in type 1 diabetes mellitus using cultured islets and steroid-free immunosuppression : Miami experience. Am J Transplant 5 : 2037-2046, 2005
 - 4) Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, Yonekawa Y, Yamada Y, Fukuda K, Shibata T, Kasai Y, Maekawa T, Wada H, Nakamura T, Tanaka K : Successful islet transplantation from nonheartbeating donor pancreata using modified Ricordi islet isolation method. Transplantation 82 : 460-465, 2006
 - 5) 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
 - 6) Hering BJ, Kandaswamy R, Ansite JD, Eckman PM, Nakano M, Sawada T, Matsumoto I, Ihm SH, Zhang HJ, Parkey J, Hunter DW, Sutherland DE : Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. JAMA 293 : 830-835, 2005
 - 7) Thompson DM, Meloche M, Ao Z, Paty B, Keown P, Shapiro RJ, Ho S, Worsley D, Fung M, Meneilly G, Begg I, Al Mehthel M, Kondi J, Harris C, Fensom B, Kozak SE, Tong SO, Trinh M, Warnock GL : Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. Transplantation 91 : 373-378, 2011
 - 8) Senior PA, Kin T, Shapiro J, Koh A : Islet transplantation at the University of Alberta : Status update and review of progress over the last decade. Can J Diabetes 36 : 32-37, 2012

(H 27. 3. 31 受稿)
