

### ③ 膵臓・膵島移植

#### 1. 膵臓移植

膵臓移植は重症糖尿病，特に1型糖尿病に対する根治療法として臨床応用されている。1966年にミネソタ大学で開始された膵臓移植<sup>1)</sup>は，当初成績不良であったが，手技の確立，強力な免疫抑制薬の開発などにより，現在は良好な成績に達している。

膵臓移植は，ドナーにより脳死，心停止，生体膵臓移植に大別され，腎移植との関係により3つのカテゴリー，膵・腎同時移植 (SPK)，腎移植後膵臓移植 (PAK)，膵臓単独移植 (PTA) に分類される。世界的にもわが国でも80%以上がSPKである。

膵臓移植数は2014年末までにアメリカ29,128例，アメリカ以外19,173例の計48,301例が実施されている。成績も年々向上し，2010～2014年のアメリカの1年患者生存率は膵・腎同時移植で97.4%，1年膵臓生着率も91.3%と良好であり，膵臓移植は重症糖尿病の治療法として確立されている<sup>2)</sup>。

一方，世界初の生体膵臓移植もミネソタ大学で1979年に施行された<sup>3)</sup>。1994年にミネソタ大学で行われた生体SPKで膵・腎ともに10年以上の生着が得られている<sup>4)</sup>。

わが国では，1984年筑波大学で脳死ドナーからの最初の膵臓移植が行われた<sup>5)</sup>。その後東京女子医大を中心に心停止ドナーからの14例の膵臓移植が行われた。1997年10月「臓器の移植に関する法律 (臓器移植法)」が施行され，2000年4月に法施行後1例目の脳死下膵臓移植 (SPK) が大阪大学で行われ<sup>6)</sup>，2018年末までに脳死膵臓移植実施18認定施設において388例の膵臓移植が実施されている。内訳は脳死下358例，心停止下3例，生体27例である。わが国の脳死ドナーは欧米に比し圧倒的に少なく，その条件も悪い。しかし2018年末までに実施された361例の脳死・心停止膵臓移植のデータでは膵臓移植患者5年生存率は94.9%，膵臓，腎臓の5年生着率は76.0%，91.4%と良好である。

生体膵臓移植も2004年1月にわが国初の生体膵臓移植が行われ<sup>7)</sup>，2018年末現在27例施行されている。千葉東病院で施行した16例の生体SPK (6例がABO血液型不適合) の成績を示すと，移植後最長11年2カ月を経過し，全例生存し，14例 (87.5%) がインスリン離脱，16例 (100%) が透析離脱した。ドナー16例も糖尿病，腎不全などの合併症なく社会復帰している<sup>8)</sup>。

脳死膵臓移植 (SPK) 手術は左腸骨窩に腎移植，右腸骨窩に膵臓移植を行う。移植片の動静脈を外腸骨動静脈に吻合，移植片十二指腸をレシピエントの小腸または膀胱に吻合する。免疫抑制薬はカルシニューリン阻害薬 (タクロリムスなど)，代謝拮抗薬 (ミコフェノール酸モフェチルなど)，ステロイド (プレドニゾロンなど) を用い，導入療法としてバシリキシマブやサイモグロブリンを使用する。移植後の最も重要な合併症は静脈血栓であり，抗凝固療法を行うことが多い。

生体膵臓移植 (SPK) 手術は，ドナーの膵体尾部，1腎を開腹または腹腔鏡手術で採取する。レシピエント手術は脳死膵臓移植に準ずる。

脳死，生体膵臓移植はともに良好な成績を示し，1型糖尿病の根治療法としての臨床的有効性が得られている。今後は，血栓症，拒絶反応，感染症などの合併症対策に加え，わが国

の圧倒的なドナー不足の解消が最大の課題である。

## 2. 膵島移植

膵島移植は、ドナーの膵臓から分離した膵島をレシピエントの門脈内に輸注する組織移植である。

糖尿病専門医の管理によっても重症低血糖を繰り返すインスリン分泌が枯渇した糖尿病患者を対象に行われている。

膵臓移植のような長期にわたるインスリン離脱は困難だが、血糖変動の安定化に伴う低血糖頻度の減少や平均血糖値の低下が期待される。

免疫抑制剤などによる副作用は膵臓移植と同様に考慮すべきであるが、移植手技自体は低侵襲であり、膵島移植術そのものによる重篤な有害事象は生じていない。

膵島移植は1970年代に始まったが、当初の成績は不良であった<sup>9,10</sup>。2000年に、カナダのアルバータ大学から、ステロイドを含まない免疫抑制療法と複数回に渡る脳死ドナーからの膵島移植を組み合わせたエドモントンプロトコルにより、1型糖尿病患者7名全員がインスリン離脱したことが報告され、膵島移植が1型糖尿病の現実的な治療として考えられるようになった<sup>11</sup>。

その後のアルバータ大学における追跡調査では、移植後5年のインスリン離脱率は1割程度であったが、8割の症例においては血中Cペプチド陽性により移植膵島の生着が確認された<sup>12</sup>。また、欧米9施設による多施設共同研究では、移植後1年のインスリン離脱率は44%であったが、72%の症例においては移植膵島の生着が確認された<sup>13</sup>。どちらの報告においても膵島生着例においては、HbA1cの低下、血糖変動の安定化、低血糖頻度の減少や重症低血糖の消失が認められている<sup>12,13</sup>。

日本では、2004年から2007年まで、エドモントンプロトコルに準じた膵島移植が心停止ドナーから18症例(男性5例、女性13例)に対して34回行われた<sup>14</sup>。移植回数は1回8名、2回4名、3回6名であり、2回移植の1例と3回移植の2例においてインスリン離脱が一時的に達成された<sup>14-16</sup>。膵島生着率は、初回移植後1, 2, 3年時において、それぞれ72.2%, 44.4%, 22.2%であったが、複数回移植例の1年後生着率は100%と良好であった<sup>14-16</sup>。生着した症例においては、欧米の成績と同様にHbA1cの改善と重症低血糖の消失が認められている<sup>14</sup>。

複数回移植の必要性と長期予後の改善が膵島移植の課題であったが、アメリカのミネソタ大学から、免疫抑制の導入療法として抗胸腺細胞免疫グロブリン(サイモグロブリン)や抗TNF $\alpha$ 受容体制剤(エタネルセプト)を用い、維持療法として低用量カルシニューリン阻害薬(タクロリムス)にmTOR阻害薬(シロリムス)または代謝拮抗薬(ミコフェノール酸モフェチル)の組み合わせを用いることにより、移植を受けた1型糖尿病患者8名全員が1人のドナーからの1回の膵島移植でインスリン離脱を達成したことが報告された<sup>17</sup>。このプロトコルを用い、重症低血糖発作を伴うインスリン分泌枯渇成人1型糖尿病患者を対象として、多施設共同第Ⅲ相臨床試験が北米8施設において行われた。一次エンドポイント(HbA1c 7.0%未満かつ重症低血糖の消失)の達成率は、1年後87.5%、2年後71%と高く、HbA1c中央値は移植前7.2%から移植後1, 2年でともに5.6%にまで低下し、低血糖認識能の回復が認められている<sup>18</sup>。

わが国でも2012年より、上記に準じたプロトコルを用いて、重症低血糖発作を伴うインスリン分泌枯渇糖尿病症例を対象とした膵島移植が先進医療Bとして再開され、現在「再生

医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づく第一種再生医療等として行われている。

#### [引用文献]

- 1) Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK et al : Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* **61** : 827-837, 1967
- 2) Gruessner AC, Gruessner RWG : Pancreas Transplantation of US and Non-US Cases from 2005 to 2014 as Reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Diabetic Studies* **13** : 35-58, 2016
- 3) Sutherland DE, Goetz FC, Najarian JS : Living-related donor segmental pancreatectomy for transplantation. *Transplant Proc* **12** : 19-25, 1980
- 4) Gruessner RW, Sutherland DE : Simultaneous kidney and segmental pancreas transplants from living related donors - the first two successful cases. *Transplantation* **61** : 1265-1268, 1996
- 5) 深尾 立, 大塚雅昭, 岩崎秀生ほか : 同種膵腎同時移植の一例. *移植* **21** : 331-340, 1986
- 6) 伊藤壽記, 杉谷 篤, 石橋道男ほか : 臓器移植法実施後に施行された脳死下膵腎同時移植の1症例. *移植* **36** : 174-183, 2001
- 7) 剣持 敬, 浅野武秀, 西郷健一ほか : わが国初の生体部分膵・腎同時移植の1症例. *移植* **40** : 466-472, 2005
- 8) Kenmochi T, Asano T, Maruyama M et al : Living donor pancreas transplantation in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **17** : 101-107, 2010
- 9) Najarian JS, Sutherland DE, Matas AJ et al : Human islet transplantation : a preliminary report. *Transplant Proc* **9** : 233-236, 1977
- 10) Brendel M, Hering B, Schulz A : International Islet Transplant Registry report, Giessen, University of Giessen, 1999
- 11) 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
- 12) Ryan EA, Paty BW, Senior PA et al : Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* **54** : 2060-2069, 2005
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 伊藤泰平, 明石優美, 剣持 敬 : 膵島移植症例登録報告 (2017). *移植* **52** : 169-177, 2017
- 16) 穴澤貴行, 後藤満一, 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 (2014). *移植* **49** : 292-297, 2014
- 17) 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
- 18) Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND et al : Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care* **39** : 1230-1240, 2016