

糖尿病における移植療法の現状

野口洋文*, 藤原俊義

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学

キーワード：膵臓移植, 膵島移植, インスリン離脱率, 生存率, エドモントンプロトコール

Current status of transplantation for diabetes mellitus

Hirofumi Noguchi*, Toshiyoshi Fujiwara

Department of Gastroenterological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Science

はじめに

現在、糖尿病の患者数は全世界で2億人を超え全人口の6%を占めており、社会的問題となっている。その中でも自己免疫によりインスリン分泌細胞がほとんどなくなった1型糖尿病患者は、毎日のインスリン注射を余儀なくされ、血糖コントロールが非常に難しい状態にある。1型糖尿病患者のように血糖コントロールが非常に困難な糖尿病患者に対して、現在、移植療法がおこなわれている。糖尿病に対する移植療法として、膵臓の臓器をそのまま移植する「膵臓移植」と、膵臓の中の膵島を分離して移植をする「膵島移植」の2つが存在する。膵臓移植、膵島移植ともに、移植を受けた患者は血糖コントロールが改善しインスリン離脱も達成できるが、長期的な免疫抑制剤の投与が必須である。膵臓移植は、移植後に糖尿病性網膜症、腎症、神経症などを改善しうることが報告されているが、一方で手術侵襲や術後合併症などのリスクを伴う。そのため、糖尿病性腎症による透析療法が必要になった患者に対して、腎移植とともにおこなういわゆる「膵腎同時移植」が一般的である。American Diabetes Associationも、膵臓移植は腎移植とともに施行することを勧めており、腎不全を伴わない患者に対する膵臓単独移植に関しては、無自覚低血糖を頻回に起こす患者に限定すべきであるとしている¹⁾。一方で膵島移植は点滴の要領で移植をおこなうため、手術侵襲や術後合併症がほとんどなく、患者に対しての身体的負担が少ない非常に安全性の高い治療法である²⁾。しかしな

がら、インスリン離脱を達成するには複数回の移植を必要とするのが一般的である。2000年代前半では、インスリン離脱を長期的に維持するのは難しいとされていたが、最近の報告では膵単独移植の成績とほぼ変わらない成績が報告されている。

現在は膵臓移植と膵島移植のメリット・デメリットを考慮し、患者の希望や状態によりいずれを選択するかが決定されているのが現状である。本稿では、膵臓移植、膵島移植の現状を紹介する。

膵臓移植

膵臓移植は1960年代より開始され、現在では確立された医療として世界的に行われている。日本でも脳死・心停止ドナーからの移植は保険適応となっている。膵臓移植には、腎不全を伴った患者に腎移植を同時に行う「膵腎同時移植 (simultaneous pancreas-kidney : SPK)」, 腎移植を先に受けられている方に行う「腎移植後膵移植 (pancreas after kidney : PAK)」, 腎機能が保たれている方に行う「膵単独移植 (pancreas transplant alone : PTA)」がある。いずれの場合も、移植が成功すれば患者の血糖コントロールは劇的によくなり、生活の質は向上する。International Pancreas Transplant Registry (IPTR) および United Network for Organ Sharing (UNOS) のデータによると、5年の移植臓器生着率はそれぞれ、SPK69%, PAK57%, PTA57%である^{3,4)}。

一方で、膵臓移植の場合、手術侵襲や移植後の拒絶反応などによる合併症を無視することは出来ない。UNOSおよび Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) のデータをもとに、National Institutes of Health (NIH) のグループが行った解析によると、移植実施患者の4年生存率 SPK87.5%,

平成24年8月受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7257 FAX：086-221-8775

E-mail：noguch-h@cc.okayama-u.ac.jp

PAK84.5%, PTA85.2%であり, 移植待機患者の4年生存率の成績 (SPK 待機患者63.8%, PAK 待機患者88.1%, PTA 待機患者92.1%) に比べてSPK 以外は成績が劣ることが報告されている⁵⁾. それに反論してミネソタ大学のグループが, 同じUNOSおよびOPTNのデータをもとに, PAKやPTAに関して相対的死亡リスクは待機患者と比べて上昇しないと報告をしている⁶⁾が, この報告では4年生存率がPAK 待機患者で81.7%, PTA 待機患者で87.3%となっており, NIHの報告より5%近く低い値となっていることが主な理由となっている. また, いずれの報告も, 移植後0~90日間の相対的死亡リスクは, SPK, PAK, PTAといずれも上昇するとしている. NIHとミネソタ大学での報告の不一致はデータ採用基準の違いにより生じたものであるが, いずれのデータにせよ, 少なくともPAKやPTAによる生命予後の改善は期待できないのが現状である.

NIHの報告からもうひとつわかることは, 腎不全に陥った1型糖尿病患者の生存率が極端に低下することであり, また腎移植を受けることによりそれがかなり改善されることである. PAK 待機患者, つまり腎移植のみを受けている1型糖尿病患者の4年生存率が88.1%であるのに対し, SPK 実施患者の4年生存率が87.5%とほぼ同等であるということは, 患者生存率に大きく影響している因子が腎移植であることは明らかである. ただ, 腎移植のみを受けている患者の多くが, 脳死より臓器の質のよい生体からの腎提供を受けているため, この成績から「腎不全を伴う1型糖尿病患者に対する治療は腎移植のみでよい」という結論にはならない. SPK 患者の4年腎生着率が93%であるのに対し, 腎移植のみの場合は69%であることが報告されており⁷⁾, 明らかに膵臓移植は移植後の血糖コントロールの改善により, 移植腎を糖尿病性腎症の再発から守り, 腎生着率の向上に貢献しているといえる. また別の報告では, 移植後8年の患者生存率がSPK で78%であるのに対し, 脳死腎移植を受けた1型糖尿病患者では55%となっており, SPK のほうが生存率が高いことが示されている⁸⁾. 同じ報告で, 生体腎移植を受けた1型糖尿病患者に対するSPK 患者の移植後0~18ヶ月の相対的死亡リスクは2.2倍となっており, 移植後早期の死亡リスクはSPK 患者の方が高いことが示されているが, 18ヶ月以降は0.86倍とSPK 患者の方が死亡リスクが低い結果となっている. つまり短期的には膵

と腎という2つの臓器を移植するSPKの方がリスクが高いが, 長期的には再透析の可能性の高い腎単独移植の方がリスクが高いということがいえる.

以上のような報告より, SPKは積極的に行われるべき治療法であることは間違いない. 一方でPAKやPTAに関してはその適応を慎重に判定する必要があるといえるであろう.

膵島移植

血糖調節を行っている「膵島」は, 膵臓内にわずか2~5%しか存在しない. 膵島移植はこの「膵島」を選択的に抽出し, 点滴の要領で門脈を經由して肝臓へ移植するものである. 膵島移植は局所麻酔下で行われ, 移植時間も10~20分と短いため, 膵臓移植にくらべて患者の身体的負担が少なく安全性が高い. 膵島移植は1970年代より開始されたが, 1999年までは移植後の1年インスリン離脱率が10%前後しかなく, 実験的医療とみなされていた. ところが, 2000年にカナダのエドモントンにあるアルバータ大学から, 膵島移植によるインスリン離脱率100%の報告がなされ(エドモントンプロトコル)²⁾, それ以降, 多くの施設で実施されるようになった. 5年インスリン離脱率は, 2000年代前半は10%前後と膵臓移植に遠く及ばなかったが, 2011年のCollaborative Islet Transplant Registry (CITR)の報告によると, 欧米での膵島移植の5年インスリン離脱率は50%と膵臓単独移植の成績とほぼ同じであった(図1).

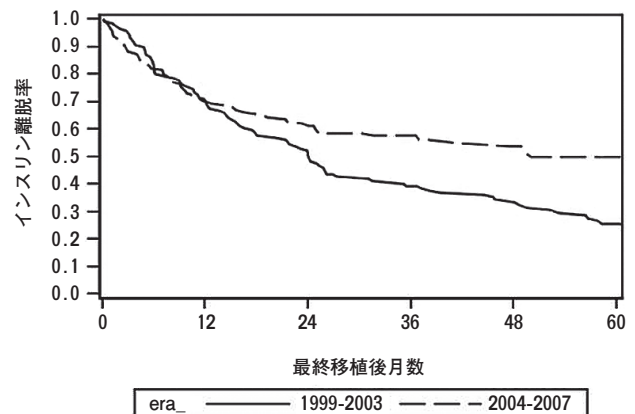


図1 欧米での膵島移植成績 (インスリン離脱率)
 実線: 1999~2003年の間に移植を実施された患者のインスリン離脱率. 点線: 2004~2007年の間に移植を実施された患者のインスリン離脱率. Collaborative Islet Transplant Registry (www.citrregistry.org) 2010 Annual Report より引用改変.

本邦でも筆者野口が当時所属していた京都大学で、2004年に日本初となる心停止ドナーからの膵島移植が実施され⁹⁾、現在までに全国で18名の患者に34回の移植が実施されている。岡山大学でも膵島移植の準備を進めており、2011年に認定施設となった。移植を受けた症例はいずれもインスリン必要量の減少と、無自覚低血糖の消失が確認されており、一定の成果は確認されている。しかしながら、臓器移植法改正前では脳死ドナーが年間10例以下であり、そのほとんどの膵臓が臓器移植に使用されたため、膵島移植は心停止ドナー膵を用いることを余儀なくされていた。そのため、5年のインスリン離脱を達成した症例はいないのが日本の現状である。臓器移植法が改正されたのち、脳死ドナーは年間40~50例にまで上昇したが、そのほとんどを膵臓移植に用いられている状況は変わらず、現在でも脳死ドナー膵を膵島移植に用いることは非常に難しい。日本で膵島移植を成功させるためには、脳死ドナー数の増加が必須であり、今後も国民への普及啓発活動を行っていくとともに、行政側への働きかけもねばり強く行っていくことが必要であろう。

膵島移植は、移植自体が技術的に難しくない一方で、膵島分離技術が複雑であるため、分離技術に施設間格差があるのが現状である。エドモントンプロトコールの後、欧米の膵島分離主要9施設が選択されマルチセンタートライアルが実施されたが、膵島分離技術の高い施設ではエドモントンプロトコールの再現性が確認されたのに対し、インスリン離脱が1例も達成できなかった施設もあった。そのため、米国では2000年代半ばまでに30以上にまで増加した膵島分離施設が、2009年の段階で11施設にまで減少した。技術力の低い施設は自然淘汰され、ごく一部の施設のみで移植が実施されているのが米国の現状である。

先に述べたとおり膵島移植は安全性が高く、移植患者の死亡報告も極めて少ない。CITRに報告されている膵島単独移植実施患者481例の5年生存率は98.5%であり(図2)、PTA患者の4年生存率85.2%およびPTA待機患者の4年生存率92.1%と比べても成績が良い。膵島移植も膵臓移植と同じく、腎不全を伴った患者に腎移植を同時に行う「膵島腎同時移植(simultaneous islet-kidney: SIK)」, 腎移植を先に受けられている方に行う「腎移植後膵島移植(islet after kidney: IAK)」, 腎機能が保たれている方に行う「膵島単独移植(islet transplant alone: ITA)」の3つの

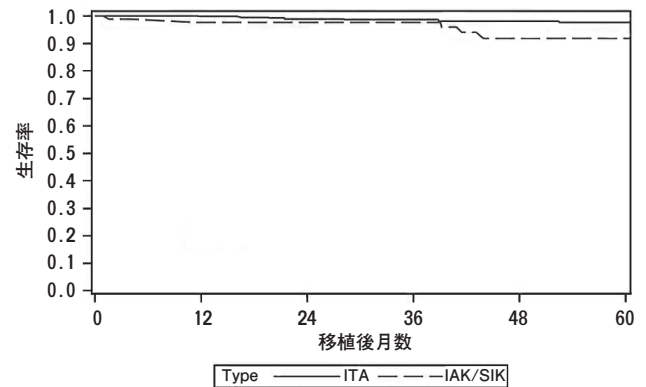


図2 欧米での膵島移植後患者生存率
ITA (実線): 膵島単独移植後患者生存率, IAK/SIK (点線): 腎移植後膵島移植/膵島腎同時移植後患者生存率. Collaborative Islet Transplant Registry (www.citrregistry.org) 2010 Annual Report より引用改変。

オプションがあるが、膵臓移植がSPKが多いのに対し、膵島移植は85%がITAで、残りのほとんどがIAKであり、SIKの報告は非常に少ない。これは、エドモントンプロトコールがITAに限定していた影響が大きいですが、それとともに膵島移植の安全性が高いためにITAやIAKを積極的に行うことが出来ることが理由のひとつであることは間違いない。

おわりに

日本の膵臓移植、膵島移植の定着には脳死ドナー数の増加が必須である。米国との人口比で考えれば日本でも年間2,000例の脳死ドナーからの臓器提供が可能ではあるが、いまだに脳死ドナー数が少ないのが現状である。脳死ドナーの少ない背景には、日本人の死生観とともに法律やガイドラインによる規制が大きく影響しているものと考えられる。特に、世界的にほとんど行われていない心停止ドナーからの臓器提供が、日本ではいまだに年間約60例も行われており、これらのドナーが脳死段階での臓器提供ができるように規則改正が行われるべきであろう。また、膵島移植の臨床での成功により、膵再生療法研究の注目度が最近になり高まっている。現在のところ、膵再生療法が確立された医療になるまでにはいまだいくつかのハードルがあるが、すでに臨床レベルで一定の成果をあげているものもある。膵臓移植、膵島移植の成績向上に期待しつつ、新しい治療法としての膵再生療法の確立が望まれる。

文 献

- 1) American Diabetes Association : Pancreas Transplantation for patient with type 1 diabetes. *Diabetes Care* (2004) 27, S105.
- 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* (2000) 343, 230-238.
- 3) Sutherland DE, Gruessner AC : Long-term results after pancreas transplantation. *Transplant Proc* (2007) 39, 2323-2325.
- 4) Gruessner AC, Sutherland DE : Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* (2005) 19, 433-455.
- 5) Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, Hirshberg B, Orchard TJ, Harlan DM : Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* (2003) 290, 2817-2823.
- 6) Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC : Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant* (2004) 4, 2018-2026.
- 7) Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, Mauer SM, Kennedy WR, Goetz FC, Robertson RP, Gruessner AC, Najarian JS : Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* (2001) 233, 463-501.
- 8) Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH, McKeown JW, Lucas BA, Ranjan D : Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis* (2003) 41, 464-470.
- 9) Noguchi H, Iwanaga Y, Okitsu T, Nagata H, Yonekawa Y, Matsumoto S : Evaluation of islet transplantation from non-heart beating donors. *Am J Transplant* (2006) 6, 2476-2482.