

1型糖尿病に対する根治療法

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-07-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 森, 友実, 横山, 陽一, 西脇, 唯, 田内, 恵理子, 山下, 真平, 竹村, 俊輔, 吉田, 直史, 入村, 泉, 花井, 豪, 田中, 伸枝, 小山, 一郎, 中島, 一朗, 土谷, 健, 澁之上, 昌平, 馬場園, 哲也 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031899

1 型糖尿病に対する根治療法

¹東京女子医科大学糖尿病センター（糖尿病・代謝内科）²東京女子医科大学血液浄化療法科³東京女子医科大学腎臓外科

モリ 森	トモミ 友実 ¹	ヨコヤマ 横山	ヨウイチ 陽一 ¹	ニシワキ 西脇	ユイ 唯 ¹	タウチ 田内	エリコ 恵理子 ¹	ヤマシタ 山下	シンペイ 真平 ¹
タケムラ 竹村	シュンスケ 俊輔 ¹	ヨシダ 吉田	ナオシ 直史 ¹	ニユムラ 入村	イズミ 泉 ¹	ハナイ 花井	コウ 豪 ¹	タナカ 田中	ノブエ 伸枝 ^{1,2}
コヤマ 小山	イチロウ 一郎 ³	ナカジマ 中島	イチロウ 一郎 ³	ツチヤ 土谷	ケン 健 ²	フチノウエ 渕之上	ショウヘイ 昌平 ³	ババゾン 馬場園	テツヤ 哲也 ¹

(受理 平成29年10月13日)

Islet Replacement Therapy in Patients with Type 1 Diabetes

Tomomi MORI¹, Yoichi YOKOYAMA¹, Yui NISHIWAKI¹, Eriko TAUCHI¹, Shinpei YAMASHITA¹,
Shunsuke TAKEMURA¹, Naoshi YOSHIDA¹, Izumi NYUMURA¹, Ko HANAI¹, Nobue TANAKA^{1,2},
Ichiro KOYAMA³, Ichiro NAKAJIMA³, Ken TSUCHIYA², Shohei FUCHINOUE³ and Tetsuya BABAZONO¹

¹Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Department of Blood Purification, Tokyo Women's Medical University School of Medicine³Department of Surgery, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Patients with type 1 diabetes and those undergoing total pancreatectomy have difficulties achieving normoglycemia even with the use of intensive insulin therapy. In these patients, pancreas and pancreatic islet transplantation can be a therapeutic option.

As of July 2017, a total of 302 patients received pancreas transplantation from brain-dead donors in Japan. The 5-year graft survival in 246 patients by 2015 was 73.9 %. Successful transplantation results in normal daily blood glucose profiles even after withdrawal of insulin therapy.

A total of 18 cases of islet transplantation were performed in Japan, between 2004 and 2007; 3 of them temporarily achieved insulin withdrawal. The 5-year islet graft survival was 22.2 %. A nationwide clinical trial examining the efficacy and safety of islet transplantation is now being conducted.

The currently developed artificial pancreas, to maintain tight blood glucose control automatically, combines insulin pump and real-time continuous blood glucose monitoring, adjusts insulin doses, and supplies glucose or glucagon to prevent hypoglycemia. Recent devices have been downsized to almost the same size as smart phones.

These therapeutic options are undergoing tremendous development; however, there are also advantages and disadvantages. Physicians and medical staff should support patients and their families in acquiring correct knowledge about these therapeutic options.

Key Words: type 1 diabetes, islet replacement therapy, pancreatic transplant

✉: 森 友実 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学糖尿病センター（糖尿病・代謝内科）

E-mail: cherryblossom1913@gmail.com

doi: 10.24488/jtwmu.87.Extra2_E168

Copyright © 2017 Society of Tokyo Women's Medical University

はじめに

インスリン分泌が廃絶した1型糖尿病患者に対しては、生命維持の上でインスリン治療が必須である。近年、従来からのインスリン頻回注射法（multiple daily insulin injection：MDI）に加え、持続皮下インスリン注入療法（continuous subcutaneous insulin infusion：CSII）やリアルタイム連続血糖測定（continuous glucose monitoring：CGM）機能付きインスリンポンプ療法（sensor augmented insulin pump：SAP）など、新たな選択肢が広がっており、個人にあったインスリン治療方法を選択できるようになってきた。それでもなお頻回の無自覚低血糖や反応性高血糖により、血糖コントロールに難渋する患者は少なからず存在し、また高齢糖尿病患者では、患者自身でのインスリン調節に苦慮することも多い。

このようなインスリン分泌が廃絶した糖尿病患者に対し、インスリン分泌を再建する治療法は、近年 islet replacement therapy と呼ばれている。現行の強化インスリン治療では達成不可能な、ほぼ正常の血糖日内変動を達成しうる islet replacement therapy として、臓器移植である膵臓移植と細胞移植である膵島移植がすでに臨床例で行われており、さらに、今後人工膵臓や再生医療への期待が高まっている。本稿では、1型糖尿病に対する根治療法として、膵臓移植、膵島移植および人工膵臓の現状について概説する。

膵臓移植

1. 術式の種類

膵臓移植には、移植を受けるレシピエントの腎機能障害の有無によって、以下の3通りの術法がある。①糖尿病性腎症のために透析療法を受けている、または近々透析導入が必要となる患者では膵・腎同時移植（simultaneous pancreas and kidney transplantation：SPK）を、②腎症のためすでに腎移植を受けている患者では膵のみを移植する腎移植後膵移植（pancreas transplantation after kidney transplantation：PAK）を、③腎症の合併がない糖尿病患者に対しては膵単独移植（pancreas transplantation alone：PTA）を行う。

2. 対象

膵臓移植の対象として、移植関係学会合同委員会と膵臓移植中央調整委員会による「膵臓移植に関する実施要綱」¹⁾に適応評価基準が記載されている。それによると、膵腎同時移植および腎移植後膵臓移植の対象として、「腎不全に陥った糖尿病患者であり、

臨床的に腎臓移植の適応があり、かつ内因性インスリン分泌が著しく低下していること、移植医療の十分な効能を得る上で膵腎両臓器の移植が望ましいこと」とされている。膵単独移植の対象は、「インスリン依存状態の糖尿病患者であり、糖尿病学会専門医によるインスリンを用いたあらゆる治療手段によっても血糖値が不安定であり、代謝コントロールが極めて困難な状態が長期にわたり持続している患者」と記載されている。

3. 登録までの流れ

患者が膵臓移植を希望した場合、まずレシピエント医療施設で種々の検査を行い、施設内で膵臓移植が可能かどうかを評価後、可能と判断された場合に申請書類を膵臓移植中央調整委員会へ提出する。膵臓移植中央調整委員会は日本糖尿病学会、日本腎臓学会、日本移植学会、および日本膵・膵島移植研究会から選出された委員で構成され、レシピエント適応・登録基準、移植実施施設基準の設定を行っている。移植適応の有無に関しては、膵臓移植中央調整委員会から地域適応検討委員会に委嘱され、その結果が膵臓移植中央調整委員会へ答申される。膵臓移植地域適応検討委員会は移植ネットワークの7つのブロック（北海道地区、東北地区、関東甲信越地区、東海北陸地区、近畿地区、中国・四国地区、九州・沖縄地区）の各々に日本糖尿病学会により選出された2名の専門医と日本腎臓学会選出の専門医2名によって構成される委員会であり、移植希望者の移植適応性について内科医の立場より検討する²⁾。適応ありと判定された場合、さらに移植実施施設内の倫理委員会で移植可能と判断されれば、膵臓移植中央調整委員会、さらには日本臓器移植ネットワークに登録することが可能となる（Fig. 1）。

移植適応の判定に関しては、検査を受けてから実際に登録手続きが完了するまでに数か月以上かかることが多い。

4. 移植術式

膵腎同時移植の標準的な術式は以下のとおりである。左右下腹部を斜切開し、通常右腸骨窩の腹腔内に膵臓を、左腸骨窩の腹腔外に腎臓を移植する。一般的には、グラフトの外腸骨動脈を上腸間膜動脈に、内腸骨動脈を脾動脈に吻合し、総腸骨動脈をレシピエントの腸骨動脈との吻合に用いる。

膵外分泌液のドレナージに関しては、膀胱ドレナージと腸管ドレナージの2種類の方法がある（Fig. 2）³⁾。膀胱ドレナージ法では、尿中アミラーゼ排

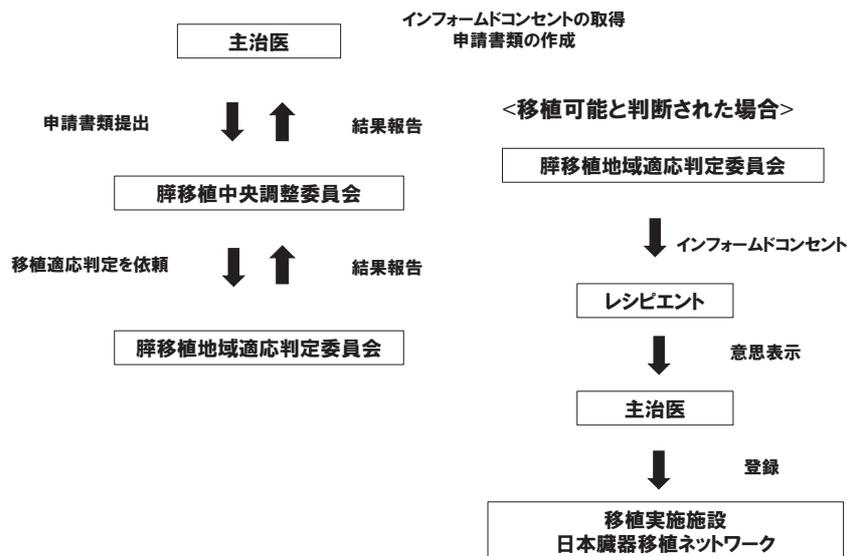


Fig. 1 Procedure of Transplant registration

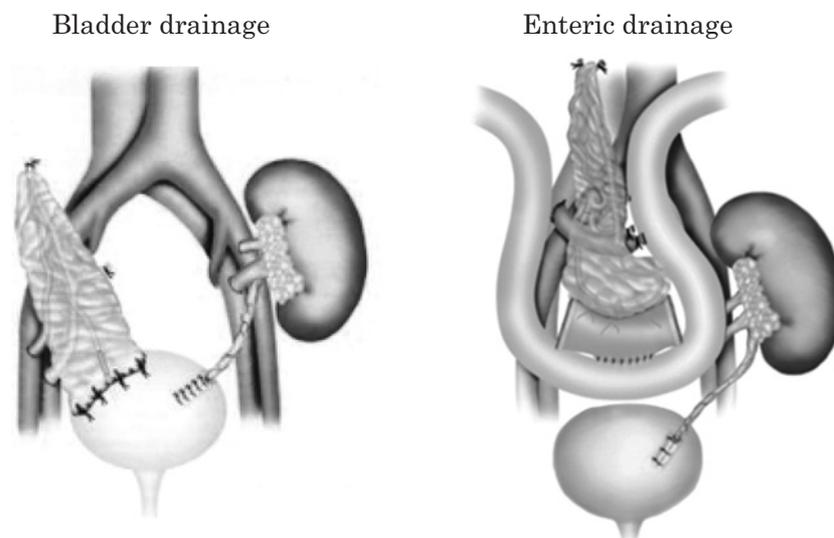


Fig. 2 Atlas of pancreas and kidney transplantation with bladder drainage and enteric drainage³⁾

泄量により膵グラフト機能を評価できる可能性があることや、腹膜炎などの外科的合併症が少ないなどの利点がある一方、膵腎同時移植を行うような腎不全患者では膀胱自体が萎縮しており、腎移植後萎縮していた膀胱が使用されることから、吻合することでのリスクも高くなる。また、尿路感染症の増加や脱水、代謝性アシドーシスを助長することも問題となる。腸管ドレナージ法では、膵液の排泄経路がより生理的であり、近年選択されることが多い。しかし、膵臓グラフトが腸管による圧迫を受けやすい結果血栓が生じやすくなるため、グラフト血栓を中心とした術後合併症は腸管ドレナージ法で有意に高頻度であったとの報告もある⁴⁾。

5. 免疫抑制療法

現在膵臓移植後の免疫抑制薬として、一般的にはタクロリムス (tacrolimus : TAC) をベースとして、ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil : MMF)、抗 IL-2R 抗体 (バジリキシマブ) の 4 剤併用療法が最も多く用いられているが、近年では、抗 IL-2R 抗体の代わりに抗胸腺細胞グロブリン (anti-thymocyte globulin : ATG) を使用する例も増えている⁵⁾。当院では術前より ATG の投与を行い、術中にメチルプレドニゾロン (methylprednisolone : MP) の投与、術後は ATG に加え、TAC、MMF および MP の 4 剤併用療法を行う。ATG は 4~5 日間投与を行い終了とする。MP は漸減し維持量で内服を継続、TAC、MMF はトラフ値を確認し

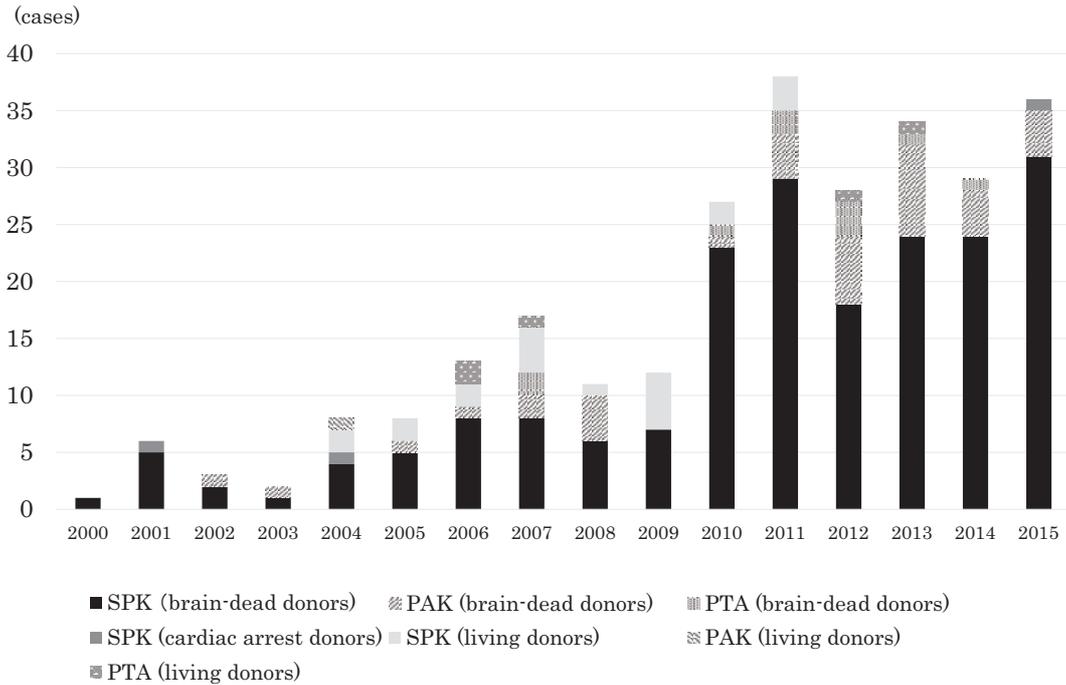


Fig. 3 Annual trend of the number of pancreatic transplantation cases

ながら内服量を設定している。退院後も免疫抑制薬の継続が必須となり、拒絶が確認された場合はステロイドパルス療法の適応となる。

6. 成績

日本では1984年に筑波大学において、初の膵臓移植が脳死ドナーから提供された膵臓を用いて行われた。しかし、当時の脳死に対する社会的合意が得られていなかった時代背景から、それ以降しばらくは、心停止ドナーからのみの移植が行われた。1997年10月より臓器移植法が実施され、2000年4月にわが国で初の脳死下膵臓移植が行われた。2017年7月までに脳死下で膵臓移植を受けた患者総数は302例であり、そのうち膵腎同時移植は247例であった⁵⁾。2000年4月から2016年12月までの膵移植症例数の年次推移を示す (Fig. 3)。

2015年までに行われた、心停止下での移植を併せた計246例の膵臓移植のうち、14例が敗血症、心疾患、悪性腫瘍、あるいは不慮の事故で死亡した。移植膵の転帰については、拒絶や血栓症、腹腔内の感染、クラフト十二指腸穿孔などの理由により、計42例が機能喪失となった。全例の5年生着率は73.9%であり、膵単独移植では膵腎同時移植と比較し生着率が劣るという結果であった⁵⁾。

7. 膵臓移植の効果

通常膵臓移植の直後から、移植膵からのインスリン分泌が確認される。多くの患者で、移植後数か月

以内、最短では移植術中にもインスリン注射が不要となる。当院で膵移植を行った1型糖尿病患者40人の移植後12か月間のHbA1cの値を示す (Fig. 4)⁶⁾。ほぼ正常の血糖日内変動を示す結果であり、経口ブドウ糖負荷試験の血糖反応やHbA1cも正常化する。このような劇的な糖代謝の改善は強化インスリン療法では達成不可能であり、また頻回のインスリン注射や自己血糖測定、さらには高・低血糖症状からも開放される結果、QOLが著しく改善する⁷⁾。

膵島移植

1. 種類

膵臓移植と同様にレシピエントの腎機能、移植の有無によって、膵島単独移植 (islet transplantation alone : ITA) と腎移植後膵島移植 (islet transplantation after kidney : IAK) に分類される。

膵臓という臓器全体を移植する膵臓移植と異なり、膵島移植ではβ細胞を含む内分泌細胞のみを移植する組織移植である。単回の膵島移植ではインスリン治療からの離脱は困難であり、複数回の移植が前提となる。また最終膵島移植後必ずしもインスリン離脱は達成されず、血糖コントロールの安定化が最終目標となる場合も多い。

2. 対象

血中Cペプチドが測定限界以下の1型糖尿病患者であり、低血糖発作を繰り返す患者で、膵臓移植と同様に糖尿病専門医の治療によっても血糖コント

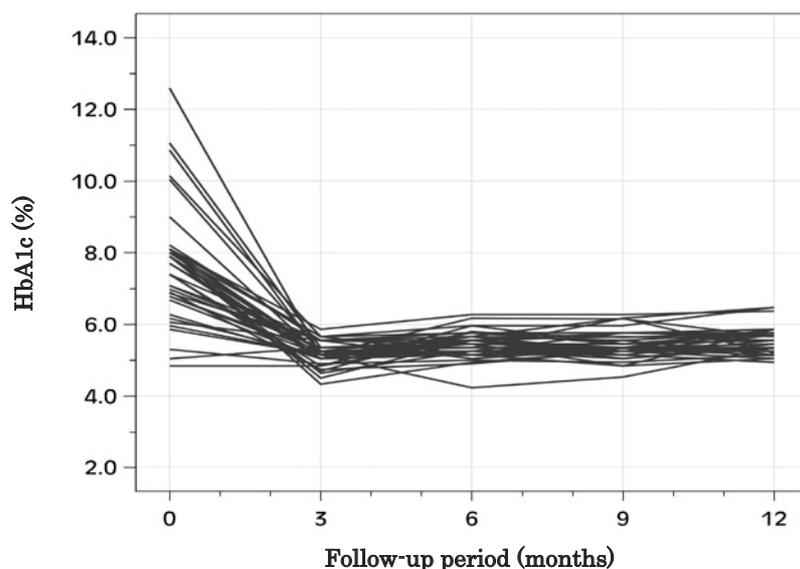


Fig. 4 Changes in HbA1c in 40 patients with type 1 diabetes undergoing successful pancreatic transplantation from brain-dead donors during 12 months after transplantation

ロールが困難な患者となる。糖尿病の発症から5年以上経過していることが条件であり、心疾患や肝疾患、過去5年以内に悪性腫瘍の既往がある患者などは除外される。

3. 方法

ドナーの腹部大動脈より灌流用チューブを挿入し、体内灌流を開始する。膵腫瘍がないことを確認の上、膵臓のみを摘出する。取り出した移植膵の膵管に消化酵素であるコラゲナーゼを含む分解溶液を注入し、結合組織を溶かすことで膵島細胞、膵外分泌細胞、膵管細胞などを分離する。続いて溶液を遠心分離することで比重の軽い膵島細胞のみを抽出する。

移植に用いる膵島は新鮮膵島のみを用い、単離の工程で動物たんぱくを使用しないことが条件となる。膵島細胞を移植するには抽出された膵島細胞が5,000 IEQ/kg (レシピエント患者の体重) 以上であり、純度が30%以上であること、組織量が10 ml 以下であり、viability が70%以上であること、グラム染色が陰性であり、エンドトキシン5 IU/kg (レシピエント患者の体重) 以下、以上の基準を満たすことが必要である⁸⁾。

レシピエントの体表から肝臓の門脈内にカテーテルを留置し、抽出した膵島浮遊液を点滴する。点滴が終了後、門脈末梢枝に塞栓する。2週間ほどで血管新生が起こり、生着しインスリン分泌が認められる (Fig. 5)⁹⁾。

4. 成績

本邦では、2004年に初めて臨床膵島移植が実施さ

れた。2004年から2007年の期間にエドモントプロトコルを用いた膵島移植が18症例 (移植回数1回8名、2回4名、3回6名) 行われた。このうち2回移植を行った1例と3回移植を行った2例の計3例でインスリン離脱が可能となった。しかし、インスリン分泌能は経時的に低下し、Cペプチド0.3 ng/ml 以上を膵生着と定義した場合、初回移植から5年経過時の膵島生着率は22.2%に留まった¹⁰⁾。

2005年にミネソタ大学の提唱した、ATGと2005年にミネソタ大学の提唱した、ATGと抗TNF- α 抗体 (エタネルセプト) を用いた新しいプロトコルでは、短期的には1回の膵島移植でもインスリンの離脱が可能となるなど、移植成績の画期的な向上がみられるようになった。北米での膵島移植第3相臨床試験の結果が2016年に発表され (Diabetes Care 39: 1230-1240, 2016)、1~3回の膵島移植を受けた1型糖尿病48名のうち42名 (88%) で、移植の1年後にHbA1cが7.0%未満で、かつ重症低血糖を認めなくなったことが報告された。膵臓移植と膵島移植の比較を Table 1 に示す。

5. 免疫抑制療法

膵島移植に関しても膵臓移植と同様、免疫抑制剤の内服が必須となる。導入免疫療法として、初回移植の際は、ATGに加えエタネルセプトを、2回目以降はATGの代わりにバジリキシマブの投与を行い、維持免疫療法として、低容量TAC、シロリムスまたはMMFを用いる。膵島移植の問題点はドナー不足と繰り返しの移植が必要である点である。現在、

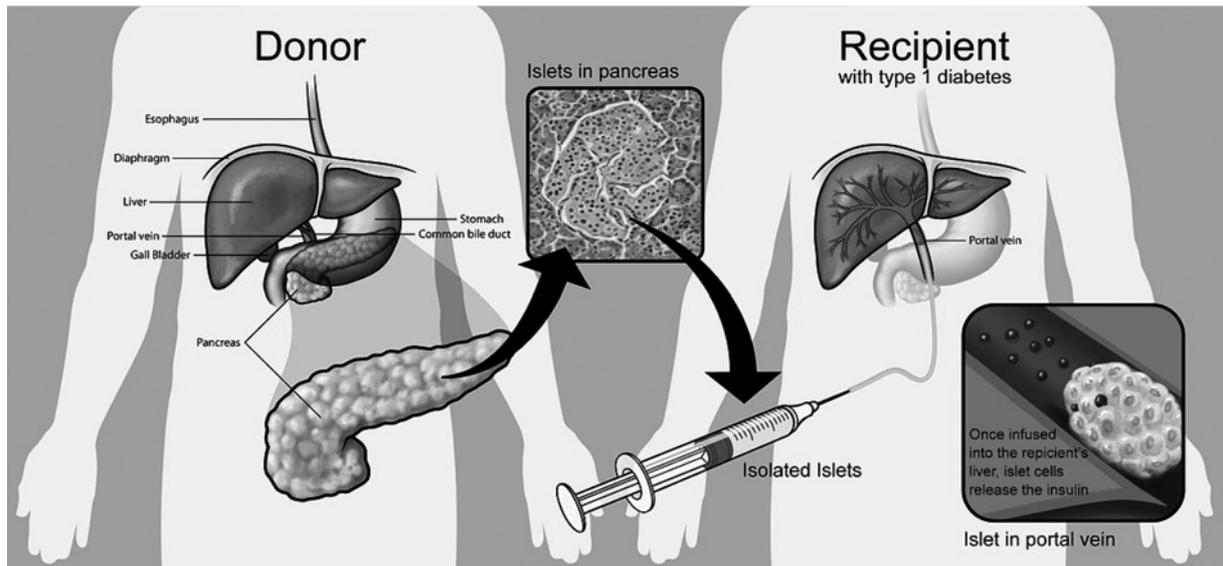


Fig. 5 Procedure of pancreatic islet transplantation⁹⁾

Table 1 Comparison of pancreas transplantation and pancreas islet transplantation

	Pancreas transplantation	Pancreas islet transplantation
Classification	Organ transplantation	Cell transplantation
Method	Abdominal operation	Portal injection
Anesthesia	General anesthesia	Topical anesthesia
Graft survival rate at 5 years (%)	73.9	22.2
Major complications	Thrombosis, pancreatitis, bowel obstruction	Bleeding, portal thrombosis
The number of cases in Japan until July, 2017	302	18
Specification	There are many cases and the survival rate is high.	The graft survival rate is low, but the burden on the patient is small.

Quotation alteration of reference 8.

抗 TNF α 抗体や低用量 TAC, MMF を用い、膵島に対する免疫抑制、拒絶反応の予防をふまえた新たなプロトコル下での多施設共同研究(先進医療 B)が施行されている¹¹⁾。

人工膵臓

人工膵臓とは、インスリンポンプ (CSII) と持続血糖測定 (CGM) を組み合わせ、経時的に血糖変動をモニタリングすることで、あらかじめ設定した目標血糖値に調整されるよう、必要なインスリンおよびブドウ糖またはグルカゴンを自動的に注入する器械である。低血糖リスクを増加させず厳密な血糖管理が可能となるが、器械が大きく、日常生活での実用化まではほど遠いと考えられていた。

しかし、2016年10月第52回欧州糖尿病学会 (EASD) で人工膵臓「MiniMed 670G」に対する米食品医薬品局 (FDA) の認可を獲得したことが発表された¹²⁾。摂取する炭水化物量の入力を行い、食事摂取に併せてボースを行う必要があるものの、持続的

に血糖値の測定を行い、基礎インスリン注入量を自動で調整することができるようになっている。スマートホンと同サイズまで小型化されており、同報告では、1型糖尿病患者124名がこの人工膵臓を使用したところ、HbA1cの平均値は7.4%から6.9%に低下、目標血糖値を維持できた時間は66.7%から72.2%に増加し、70 mg/dl 以下の低血糖を呈した時間は6.9%から3.9%に短縮した。Fig.6に、わが国で上市されているMini Med 620Gを示す。

現時点では14歳以上の1型糖尿病患者に対してのみ認可されているが、すでに7~13歳の子供を対象とした臨床研究が開始されており、今後若年の1型糖尿病患者に対する使用の期待が高まっている。

おわりに

1922年にインスリンが発見されてから、1型糖尿病は死の病気ではなくなった。しかし、罹患歴が長期化するにつれ、神経障害や網膜症、腎症を発症するため、これら慢性合併症を予防する上で、良好な



Fig. 6 Artificial pancreas (MiniMed 620 G, Medtronic MiniMed, Inc)¹³⁾

血糖コントロールが望まれるようになった。

糖尿病治療はめまぐるしい発展を遂げており、現在では前述のとおり、インスリンによる血糖コントロールだけでなく、移植という選択肢も広がってきている。臓器移植に関しては倫理的な問題からも、いまだ賛否両論さまざまな意見があるが、あらゆる治療をもってしても管理に苦慮する症例では、生命予後の改善、QOLの向上、合併症予防といった面から考えても選択肢の1つとして考慮すべきであろう。

一方、移植により、インスリンや透析から離脱できる可能性はあるが、周術期の侵襲は大きく、術後も生涯にわたり免疫抑制剤の内服が必要となる。1型糖尿病の再発や拒絶、感染といったリスクは常に存在し、定期的な通院や検査は欠かせず、移植行っても、別の意味での患者への負担は大きくなる。移植を受ける際には、そういったリスクや負担を患者本人だけでなく、家族や周囲の人間も理解できていることが、適応を決めていく条件の1つとして必要ではないかと考える。

人工膵臓に関しても、実用化すれば、良好な血糖コントロールを得られる可能性は高くなる。自身でインスリン調整を行うのが難しい小児や高齢者、周術期の患者などさまざまな場面で有用であることが予想される。しかし、器械である以上、故障や何らかのトラブルに見舞われる可能性は存在し、その時に患者自身が血糖コントロールについて無知な状態では1型糖尿病患者では命に関わることもある。どんな治療を選択しても、患者本人や家族は、病気に対する正しい知識を身につけ、起こり得るさまざまな問題に対処できるようにならなければならない。

私たち医療者は良好な血糖コントロールを得るための手段を探求するだけでなく、それに付随する新たな問題点を明らかにし、対処していくことも今後求められているのではないだろうか。

謝 辞

今回、本論文を投稿するにあたり、本学腎臓外科、血液浄化療法科、さらには糖尿病センターの多くの先生方とスタッフにご指導、ご教授いただきました。ご協力いただいたすべての皆様へ心から感謝申し上げます。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 膵臓移植中央調整委員会：膵臓移植に関する実施要綱 2010年12月改訂. <http://www.ptccc.jp/youkou.php> (参照2017年10月)
- 2) 膵臓移植中央調整委員会ホームページ <http://www.ptccc.jp/> (参照2017年10月)
- 3) 藤田保健衛生大学病院ホームページ 診療科・部門紹介 手術方法について (膵臓移植) http://www.fujita-hu.ac.jp/HOSPITAL1/section/transplantation-therapy/13_51fc6deed23b7/13_52020f8d0a2ed/index.html (参照2017年10月)
- 4) 松久宗英：1型糖尿病のすべて 1型糖尿病の成因と病態 膵臓移植. 月刊糖尿病 1 (6) : 88-89, 2009
- 5) 伊藤壽記, 日本膵・膵島移植研究会膵臓移植班：本邦膵臓移植症例登録報告(2016). 移植 51 : 171-177, 2016
- 6) 馬場園哲也, 寺岡 慧, 朝長 修ほか：膵臓移植後のインスリン依存型糖尿病患者における膵内内分泌機能. 糖尿病 35 : 909-917, 1992
- 7) Nyumura I, Babazono T, Tauchi E et al: Quality of life in Japanese patients with type 1 diabetes and end-stage renal disease undergoing simultaneous pancreas and kidney transplantation. Diabetol Int 8: 268-274, 2017
- 8) 三田篤義：1型糖尿病に対する膵島移植. 信州医誌 63 : 205-213, 2015
- 9) Naftanel MA, Harlan DM: Pancreatic islet transplantation. PLoS Med 1: e58, 2004
- 10) 穴澤貴行, 後藤満一, 日本膵・膵島移植研究会膵臓移植班：膵島移植症例登録報告 (2015). 移植 50 (2-3) : 186-190, 2015
- 11) 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
- 12) Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA et al: Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. JAMA 316: 1407-1408, 2016
- 13) Medtronic homepage MiniMed : <https://www.medtronic.com/products/minimed-630g-insulin-pump-system> (accessed on October 16, 2017)