

## 14

特集 1型糖尿病アップデート～その成因から治療まで～

## 1 型糖尿病における膵臓移植、膵島移植の現状と課題、今後の展望

栗田卓也

埼玉県立大学 保健医療福祉学部 共通教育科  
国立国際医療研究センター 膵島移植プロジェクト  
膵臓移植中央調整委員会

1型糖尿病の根治を目指した膵臓移植は、これまでに全世界で5万例以上が行われ、日本でも400例以上に実施されてきた。その多くは透析に至った症例への膵腎同時移植であるが、インスリン離脱と生命予後の著明な改善をもたらすことができる。一方で、低侵襲の膵島移植は日本では2020年度から保険収載され、1型糖尿病の移植医療は新たなステージを迎えている。膵島移植は、最新のクローズドループ型インスリンポンプによる治療よりも血糖変動の改善効果が高く、生命にもかかわる重症低血糖を含めた低血糖を劇的に減少させることができる。また、ドナー不足のためにブタ膵島やES細胞あるいはiPS細胞由来の膵島細胞の移植も開発されつつあり、今後の臨床応用が期待されている。

## はじめに

膵臓からの内因性インスリン分泌が廃絶した糖尿病患者では頻回のインスリン注射やインスリンポンプによっても血糖変動が激しく、QOLが著しく低下するのみならず重症低血糖や糖尿病性ケトアシドーシスによる生命の危険にさらされ、しばしば救急搬送や入院を余儀なくされている。さらに、糖尿病の合併症も進行し、腎不全から透析治療に至ってしまうことも少なくない。こうした患者が移植医療の適応であり、膵臓移植あるいは膵島移植が考慮されることになる。膵臓移植に関しては、腎移植の有無とその同時性の有無から、膵腎同時移植 (Simultaneous Pancreas and Kidney transplantation ; SPK)、腎移

植後膵臓移植 (Pancreas transplantation After Kidney transplantation ; PAK)、膵臓単独移植 (Pancreas Transplantation Alone ; PTA) の3つに分類される。とくに、SPKは血糖安定化とインスリン離脱によるQOLの改善のみではなく、生命予後の著明な改善をもたらし、日本の膵臓移植は約80%がSPKとして施行されてきた。日本の透析導入患者の5年および10年生存率 (日本透析医学会, 2015年12月31日) がそれぞれ61%, 36%であるのに対して、SPKを施行した患者 (2018年末までの死体膵臓移植361例) では移植後の5年および10年生存率はそれぞれ95%, 89%と著明に良好である。SPK登録患者は、レシピエント基準に合致した症例であり心血管疾患やがんのリスクが低いことなどのために生存率が一般の患者よりも高くなっていると考えられるが、SPK待機患者 (5年および10年生存率はそれぞれ89%, 75%) と比較

してもSPK施行患者では有意に生存率が良好であることが最近報告された<sup>1)</sup>。

しかし、高侵襲の全身麻酔による開腹手術が必要である膵臓移植では、血栓症、感染症などの合併症が比較的多く、術後6ヵ月以内の早期死亡も約3%に認める。そのため、局所麻酔下で行う低侵襲の膵島移植が注目され、国内外で臨床研究が進められた。膵臓移植と比較して不良であった移植成績も免疫抑制プロトコルの進歩などにより改善し、日本でも2020年度から同種死体膵島移植が保険適用されることとなった。ただし、膵島移植の現時点での治療上の位置付けは血糖安定化による生命にもかかわる無自覚性低血糖および重症低血糖の回避であり、インスリン離脱についてはいまだ複数回の移植を必要とすることが多く、今後の課題である。

糖尿病の移植医療は新たなステージを迎えつつあり、今後膵臓移植と膵島移植の治療選択が1つの課題となるが、ヒトドナー不足は依然として共通の課題である。そのため、次世代の移植医療として、異種膵島移植や幹細胞 (ES細胞、iPS細胞など) を用いた再生医療の開発が進められつつある。

本稿では、膵臓移植および膵島移植の歴史、現状と課題を述べ、糖尿病の移植医療の将来展望も述べる。

## 膵臓移植の歴史と現状

## 歴史

世界最初の膵臓移植は1966年にミネソタ大学で施行され、これまでに全世界で5万例以上の膵臓移植が行われている (<https://publichealth.arizona.edu/research-project/international-pancreas-transplant-registry>)。日本初の膵臓移植は1984年に筑波大学において脳死ドナーから行われた。その後、脳死の概念が社会問題となり東京女子医大を中心に心停止ドナーから14例の膵臓移植が行われた。1997年10月に脳死移植が可能となる「臓器

の移植に関する法律 (臓器移植法)」が施行されるに伴い、関係学会 (日本糖尿病学会、日本腎臓学会、日本移植学会、膵・膵島移植研究会) から選出された委員による膵臓移植特別委員会 (後に膵臓移植中央調整委員会に移行) と下部委員会 (地域適応検討委員会、実務者委員会) が組織され、膵臓移植のシステムが構築された。レシピエント登録は1999年10月から開始され、2000年4月25日に法施行後1例目の脳死下膵臓移植 (膵腎同時移植) が大阪大学において行われた。その後、2019年12月末までに脳死膵臓移植実施認定施設 (現在は18施設) において437例の膵臓移植が実施されており (27例は生体ドナーからの膵臓移植)、2010年7月の改正臓器移植法施行後は年間ほぼ30~40例とそれ以前より増加している<sup>2)</sup>。なお、日本臓器移植ネットワークに報告されているように (<https://www.jotnw.or.jp/data/offer.php>)、2020年は28例が実施されているので累計は465例となる。しかし、脳死下での臓器提供の承諾数が増加する一方で、膵臓移植の実施率は6割強と他臓器に比べて低く、年々減少傾向にある。よりよいドナー条件での移植を選択する傾向があるためと考えられる。

## 膵臓移植レシピエント適応基準、登録システム、選択基準

日本の膵臓移植レシピエント適応基準は、①SPKあるいはPKAに対しては、臨床的に腎移植の適応がある腎不全を伴う糖尿病患者で内因性インスリン分泌が廃絶したもの、②PTAに対しては、内因性インスリン分泌の廃絶に加えて、日本糖尿病学会専門医によるあらゆる治療によっても血糖値が不安定で代謝コントロールがきわめて困難な状態が持続しているものである。「内因性インスリン分泌の廃絶」については、空腹時血清Cペプチド値が0.3 ng/ml以下、かつグルカゴン (あるいは食事) 負荷後の血清Cペプチド値が0.5 ng/ml以下としている (ただし、腎不全患者では負荷前後の血清Cペプチド値の差が0.3 ng/ml以下)。また、PTAで必要とされる「血糖値の不安定性」については、重症低血糖および無自覚性低血糖の有無・頻