

インスリン依存性糖尿病に対する同種膵島移植 実施計画書

京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科／臓器移植医療部

第2.0版：2025年10月1日作成

目次

1. 本計画書の目的	4
2. 本治療実施の背景と根拠	4
2. 1. インスリン依存状態糖尿病について	4
2. 2. インスリン依存状態糖尿病の治療	4
2. 3. 膵島について	5
2. 4. 同種膵島移植について	5
2. 5. これまでの準備状況について	7
3. 移植細胞情報	9
3. 1. 膵島組織（細胞）(PANCREATIC ISLETS) の入手の方法	9
4. 診断基準および病期・病型分類	10
4. 1. インスリン依存状態糖尿病の定義および診断基準および病型分類	10
4. 2. 1型糖尿病	11
4. 3. 膵性糖尿病	11
4. 4. 重症低血糖発作	11
5. 適格基準	11
5. 1. レシピエント選定	13
5. 2. 選択基準	14
5. 2. 1. 初回膵島移植基準	14
5. 2. 2. 2回目以降の膵島移植基準	14
6. 膵臓摘出、膵臓保存、膵島分離、膵島出荷	15
6. 1. 膵臓摘出	15
6. 2. 膵臓保存	15
6. 3. 葖島分離、膵島出荷	16
7. 治療計画	17
7. 1. プロトコール治療	17
7. 1. 1. 移植時免疫抑制療法	17
7. 1. 2. 前処置	17
7. 1. 3. 葖島移植	17

7.1.4. 患者管理.....	18
7.2. 併用療法・支持療法	18
7.2.1. 併用療法.....	18
7.2.2. 支持療法.....	19
7.3. 後治療.....	22
8. 有害事象の評価・報告	22
8.1. 有害事象の定義	22
8.1.1. 有害事象 (AE: Adverse Event)	22
8.1.2. 薬物有害反応 (ADR: Adverse Drug Reaction)	22
8.1.3. . 重篤な有害事象 (SAE: Serious Adverse Event)	22
8.2. 予想される有害事象、合併症.....	23
8.2.1. 手術に関する有害事象	23
8.2.2. 移植術後の治療に関する有害事象	23
8.3. 有害事象の緊急報告と対応	24
8.3.1. 再生医療等安全性確保法に伴う報告手順	24
9. 観察・検査・報告項目とスケジュール	25
9.1. 観察・検査項目および報告すべき治療情報	25
9.1.1. 移植日 (術前)	25
9.1.2. 移植日 (術後)	26
9.1.3. 移植術後 1 日目	26
9.1.4. 移植術後 7 日目前後	27
9.1.5. 初移植術後 14 日目 (± 1 日)	27
9.1.6. 移植術後定期フォローアップ	28
10. 倫理的事項	30
10.1. 遵守すべき諸規則	30
10.2. . 説明と同意 (インフォームド・コンセント)	30
10.3. 個人情報の保護	30
10.4. 健康被害に対する補償	30
11. 再生医療を受ける者に関する情報の把握	30
12. 細胞の安全性に関する疑義が生じた場合の措置	31

13. 治療実施組織.....	31
14. 参考文献.....	33

1. 本計画書の目的

同種死体臍島移植術の実施においては、再生医療等の安全性の確保等に関する法律第3条に規定する再生医療等提供基準を遵守していることが求められている。本計画書は、再生医療等提供計画の申請における添付書類「提供する再生医療等の詳細を記した書類」として、インスリン依存性糖尿病に対する同種臍島移植の実施方法等の詳細を記載するものである。

2. 本治療実施の背景と根拠

2.1. インスリン依存状態糖尿病について

内因性のインスリンが枯渋し、生命を維持するためにインスリン製剤を体外から補充する必要がある病態をインスリン依存状態糖尿病という。ブドウ糖は生体の細胞が代謝を行う上で必要なエネルギー源であり、生体の細胞はインスリンの存在下においてはじめてブドウ糖を血液中から吸収することが可能となる。そのため、体内におけるインスリンの存在は生命を維持するために不可欠である。インスリン依存状態糖尿病の原因として、1型糖尿病と臍性糖尿病がある。

2.2. インスリン依存状態糖尿病の治療

体外からインスリン製剤を投与するインスリン療法がインスリン依存状態糖尿病のための治療の基本である。通常は1日数回血糖値を測定し、その血糖値に応じてインスリン製剤を投与するインスリン強化療法が行われる。しかしながら、病態が進行し内因性のインスリン分泌が枯渋した場合には、インスリン強化療法を行ったとしても、血糖が不安定な状態となる。すなわち、血糖を正常域に保とうとして、厳格な血糖管理を目指すほど、低血糖による意識消失、痙攣などの急性合併症の頻度が増加するようになる(1)。また、低血糖を恐れて血糖値を高めに維持した場合、数年を経て網膜症、腎機能障害、末梢神経障害などの長期合併症が出現し、失明、腎不全による血液透析の導入、壞死による下肢切断などの転帰をとる可能性が高い。このようにインスリン製剤のみによる治療では充分な対応が不可能であるインスリン依存状態糖尿病に対し有効な方法が血糖感受性にインスリン分泌を行う細胞の移植再生置換療法である。具体的な手段として臍臓移植と臍島移植がある。前者は臍島を含む臍臓の臓器移植であり、後者は臍臓から臍島を分離して移植する組織

移植である。膵臓移植は、単回の移植によってインスリン離脱が高率に期待できるが、患者に対して侵襲が大きく、膵臓移植術そのものに起因する合併症発現率も高いことから、主な対象を予後不良の腎不全合併症例としている。これに対して膵島移植は、インスリン離脱のためには複数回の移植が必要であることが多いが、低侵襲であり、移植術に伴う合併症の発現は少ない。

2.3. 膵島について

膵臓内にある内分泌細胞塊を膵島（islet）と呼んでいる。膵島は内分泌細胞の集団であり、 α 細胞、 β 細胞、PP 細胞、 δ 細胞などからなっている。特に β 細胞からインスリン、 α 細胞からグルカゴンが分泌される。グルカゴンは血糖上昇作用を、インスリンは血糖降下作用を持つ。膵島細胞は血糖を感知することができ、これらの血糖調節性のホルモンを血糖値に応じて分泌調節することができる。

2.4. 同種膵島移植について

同種膵島移植は、提供された膵臓から特殊な技術を用いて膵島組織を分離し、それを点滴の要領でインスリン依存状態患者の門脈内に輸注する低侵襲治療である。臨床実施は米国ミネソタ大学にて 1974 年に始まった（2）。International Islet Transplantation Registry からの報告（3）では、1990 年から 1998 年までに 267 例の同種膵島移植が行われ、12.7% の症例において一週間以上の期間インスリン離脱となり、8.2% で 1 年以上のインスリン離脱が得られている。2000 年カナダ・エドモントンにあるアルバータ大学から 1 型糖尿病に対する膵島移植の臨床試験によって全例（7 症例）にインスリン離脱を 1 年以上認めたとの報告がなされた（4）。これが後にエドモントン・プロトコールといわれるもので、次の 4 項目がその主な特徴である。1) 移植の適応を腎機能正常症例に限定し、従来腎移植後に免疫抑制剤として標準的に使用されていたステロイド剤を排除し、移植膵島の機能発現を第一義に考えた免疫抑制療法（導入療法に抗 IL-2 モノクローナル抗体、維持療法にシロリムス（TOR-I）、少量のタクロリムス（CN-I））を導入、2) 新鮮な状態の膵島を移植に使用、3) 比較的短期間の間に複数のドナーから得られた膵島を一人のレシピエントに異時性に移植、4) 良質な膵島を充分量分離する膵島分離法の確立。1 型糖尿病患者を多く抱える欧米において膵島移植の高い安全性と治療効果を示唆するこの報告以来、膵島移植医療は大きな社会的支援を得て、インスリン依存状態糖尿病に対する治療法として確立されるべく開発が行われている。2002 年欧米の 9 施設が選抜されエドモントン・プロトコールを用いた追試が開始された（エドモントン・プロ

トコール マルチセンタートライアル)。施設間での膵島移植成績に差があることが明らかとなつた(5)が、充分な膵島分離技術を有する施設においてはアルバータ大学での成績の再現は可能であるとの中間報告がなされた(6)。

2005 年アルバータ大学より膵島移植の長期成績についての報告がなされ(7)、続いて 2006 年エドモントン・プロトコール マルチセンタートライアルの最終報告がなされ(8)、以下のことを結論としてあげている。「エドモントン・プロトコールを用いた膵島移植は、血糖不安定性をもつ 1 型糖尿病患者において長期にわたる内因性インスリン産生と血糖安定性を回復することに成功した。しかしながら、インスリン離脱は長期にわたって持続しなかつた。持続的な膵島機能によって、インスリンから離脱していなかつたとしても、重症低血糖は起こらず、また、グリコヘモグロビン (HbA1c) の血中レベルは改善した。」一方、2000 年以来世界中でエドモントン・プロトコールが採用され膵島移植が盛んに実施されるようになった。現在まで 60 以上の施設において 600 症例以上に膵島移植が行われている。

その後、欧米においては膵島移植を一般医療として確立するための最終段階である Phase III の治験を行うべく、 Clinical Islet Transplantation Consortium (CITC) が組織された。その中では、導入療法に抗 IL-2 モノクローナル抗体にかわり初回の導入療法としての抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (ATG) が使用されている。ミネソタ大学からこの導入療法を用いることにより膵島移植を実施した 8 例全てでインスリン離脱が得られ、インスリン離脱率が向上し、インスリン離脱達成後のインスリン離脱期間の延長が報告されたことが背景となっている(9, 15)。また、ブリティッシュコロンビア大学からも膵島移植の術後免疫抑制剤として ATG を使用しインスリン離脱率が 64% であったと報告されている(16)。CIT-07 として実施された、この Phase III trial では、主要エンドポイントである重症低血糖発作の消失と血糖コントロールの改善を 87.5% の症例が達成し、移植後 1 年の HbA1c 値を 5.6% にまで改善することに成功して、同種膵島移植の有効性を証明したことが報告された(17)。

維持免疫抑制剤について、前述のミネソタ大学ではミコフェノール酸モフェチル、シロリムスまたはタクロリムス、ブリティッシュコロンビア大学ではシロリムスまたはミコフェノール酸モフェチル(以下 MMF) とタクロリムスの組み合わせとしている。また、CIT プロトコールにおける免疫抑制剤はシロリムスとタクロリムスの組み合わせだが、これらの薬剤の MMF への変更を認めている。シロリムスはわが国では術後免疫抑制として承認されていないが、MMF は腎移植、肝移植、膵臓移植などで使用されている。

2.5.これまでの準備状況について

2.5.1. 提供膵臓よりの膵島組織の分離

本邦において死後に提供された膵臓を用いる膵島移植は全国組織である日本膵・膵島移植研究会と日本組織移植学会によって決定された規制に従って行われている。

日本膵・膵島移植研究会は膵島移植実施施設の認定作業によって、本邦における膵島分離の規制を行っている。全膵島移植実施施設においては、各施設内に設置されている GMP 準拠の Cell Process Center (CPC) にて、膵島分離標準手順書に則って膵島分離を行っている。

本邦においては、膵島移植に使用できるのはほとんどが心停止ドナー膵であったが、脳死ドナー膵に比べ温阻血による組織障害が加わるため、良質の膵島を十分量分離するためには欧米での標準膵島分離法を改良する必要があった。この改良に成功し、2004 年に日本膵・膵島移植研究会の下、心停止ドナーを用いてエドモントン・プロトコールに準拠した膵島移植が開始された(10)。2007 年 3 月末時点における膵島分離における移植率 52% (33/64) と心停止ドナー膵からでも高い精度で良質な膵島を分離することを可能としている。このうち特に京都大学は多くの症例に関与し、ET-Kyoto 液の使用などによって標準分離法を改良した Kyoto 法を開発した(11)。それにより、心停止ドナー膵からでも高い精度で良質な膵島を分離することを可能としている(12)。

また、2010 年 7 月より改正臓器移植法が施行されて以降、脳死ドナーからの臓器移植のための膵臓提供数は増加したものの、高齢や肥満といったドナー側要因で、提供しうる膵臓が移植に用いられない事例も起り得る様になった。膵臓移植には不適な臓器であっても、膵島移植には用いることが可能である臓器が少なからず存在するため、ドナーを心停止ドナーに限らず、脳死ドナー提供膵から分離された膵島も移植可能とする体制が構築された。

2.5.2. 臨床膵島移植成績

わが国の膵島移植は、膵島移植実施を目的とした日本膵・膵島移植研究会・膵島移植班のワーキンググループを中心として実施体制を整えてきた。2004 年 4 月から開始された臨床膵島移植では、全国を分離・凍結施設を中心とする 7 ブロックに分け、ドナー候補出現時のレシピエント選択は日本膵・膵島移植研究会膵島移植班事務局が 24 時間連絡体制で行った。2007 年 12 月末の時点で 157 名が膵島移植レシピエント候補者として登録され、3 回移植あるいはインスリン離脱例 7 名、再判定にて

適応外 2 名、辞退者 13 名、待機中死亡 5 名を除く 130 名が登録されている。2007 年 12 月までに 65 回の臍島分離が行われ、1 例の脳死ドナーを除く 64 回は心停止ドナーからの提供であった。このうち 34 回で移植の条件を満たしていたため 18 症例

(男性 5 例、女性 13 例) に対して臍島移植が行われた (移植率 : 52%)。臍島移植は 3 回まで施行可能で、これらの 18 例に対する移植回数は 1 回 8 名、2 回 4 名、3 回 6 名で、インスリン必要量および HbA1c 値 (JDS 値) は術前に比して減少し、術前陰性であった C-ペプチドは移植後に陽性となり、全ての症例で重症低血糖発作は認められなくなった。また、2 回移植の 1 例と 3 回移植の 2 例の計 3 症例で一時的にインスリン離脱を認めた。初回移植後 1 年、2 年、3 年後の HbA1c 値 (JDS 値) はそれぞれ $6.9 \pm 1.8\%$ 、 $6.8 \pm 0.9\%$ 、 $6.4 \pm 0.6\%$ と術前の 8.8% に比し有意に低下し、良好な血糖管理が可能になっていることが明らかとなっている。発作を伴うインスリン依存状態糖尿病患者に対して、日常生活の質を改善し、一般人と同様な就労を可能とすることができると考えられた。

その後、薬事法にて承認されていない薬剤を用いた新技術を保険外療養（先進医療）として保険診療との併用を認可する制度として設立された先進医療 B の制度を利用して、多施設共同での臍島移植臨床試験を実施した（先進医療技術名『重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する脳死または心停止ドナーからの臍島移植』）。9 症例に対し 16 回の移植を行った時点で、実施計画書に従い有効性に関する中間モニタリングを実施した。主要エンドポイントである『初回移植から 1 年後 (365 日 \pm 14 日後) に HbA1c 値 (NGSP 値) < 7.4% であり、かつ初回移植後 90 日から移植後 365 日にかけて重症低血糖発作が消失した患者の割合は) 75% であった。ベータ分布 Beta(12, 5) を事前分布として採用し、ベイズ流に達成割合の事後確率を推定したところ、達成割合 40% を超える確率が 99.9% であり、目標となった 90% を超えた。この結果を受け、臨床試験は早期有効中止となり、本邦でも多施設共同臨床試験にて同種臍島移植の有効性が確認された。

京都大学病院においては、2004 年から 2007 年にエドモントン・プロトコールに準じた方法で、7 症例に対し 15 回の臍島移植を行った。この期間の実施例における初回移植後 3、5、10 年時におけるグラフト生着率はそれぞれ 42.9%、28.6%、14.3% であった。臍島生着中は全例で重症低血糖発作からの解放が得られた。2012 年以降は、前述の先進医療 B としての臨床試験プロトコールにて臍島移植を実施した。5 症例に対し、11 回の移植を実施した。初回移植後 2 年生着率は 100%、3 年生着率が 80% であり、2 例ではインスリン離脱基準を達成した。80% の症例で、前述の主要エンドポイントを達成している。京大病院では、移植に伴う重篤な合併症として、臍島移

植のための門脈穿刺に伴う腹腔内出血が 1 症例 (3.8%) のみ認められた。その他、移植に伴う安全性において問題となる合併症は報告されていない。

3. 移植細胞情報

以下に移植組織（細胞）および使用薬剤に関する情報を示す。

なお、本邦において死後に提供された膵臓を用いる膵島移植は全国組織である日本膵・膵島移植研究会が決めた規制（「膵島移植実施マニュアル 第 3 版」）に則り実施される。

3.1. 膵島組織（細胞）(Pancreatic islets) の入手の方法

3.1.1. 概要

本治療で使用する膵島組織（細胞）は、脳死または心停止後に提供を受けた膵臓より、京都大学医学部附属病院における膵島分離標準手順書に則って分離された膵内分泌組織（細胞）と定義する。また、分離の最終段階で以下の条件を満たすことを確認し移植に使用する（8）。

- 1) 膵島量 \geq 5,000IE/kg(患者体重)
- 2) 純度 \geq 30%
- 3) 細胞量 \leq 10mL
- 4) Viability \geq 70%
- 5) Endotoxin \leq 5EU/kg (患者体重)
- 6) グラム染色陰性

3.1.2. 毒性

本治療で使用する膵島組織（細胞）は、他者由来の組織であるため、レシピエントの免疫系を生理的範囲内で賦活化する。この免疫系の賦活化を沈静化するため免疫抑制剤を使用する。

移植膵島の媒介によりサイトメガロウイルス、EB ウィルスなどの感染の可能性がある。これらに関してはドナー、レシピエントともに感染状況を確認している。本邦での臨床膵島移植実施例においてはこれまで、サイトメガロウイルスによる重症感染症、あるいは EB ウィルスが原因と考えられる PTLD の報告はない。

外分泌組織を含めて大量に門脈内投与した際に急性肝不全、DIC を発症して死亡した症例の報告がある（13）が、総移植量を 10mL 以下とした膵島移植においてはこのような合併症の報告はない。

また、血管内への組織（細胞）の移植であるため、移植組織による動脈塞栓とそれに続く梗塞の可能性があるが、現在まで脳梗塞、肺梗塞、心筋梗塞などの報告はない。また、これまで実際に移植組織より腫瘍性病変が発生したとの報告もない。以上より移植臍島の安全性は極めて高いと考えられる。

3.1.3. 生体内動態

門脈の末梢である類洞あるいはその手前で塞栓して留まり、移植後2週間から3ヶ月を経て毛細血管吻合が起こって生着する。それ以降はその位置に定着して生理的活性を発揮していると考えられている。

3.1.4. 品質管理

臍摘出、臍保存、臍島分離から臍島出荷までは、臍島分離標準手順書に基づいて実施する。以下の項目に関して、品質管理責任者が評価、確認し所定の書類に記録する。なお、臍摘出は提供病院において、臍保存は提供病院から各分離施設までの運搬時に、臍臓消化から臍島出荷までは、細胞調整室において行う。

- ・ ドナーの感染症の有無、耐糖能
- ・ 臍保存状態
- ・ 臍臓消化
- ・ 臍島純化
- ・ 分離臍島量、viability、純度、汚染度（グラム染色性、エンドトキシン量）

3.1.5. 品質保証

臍島分離が臍島移植標準作業手順書に則って実施されたか否かに関して、所定の書類における記録に基づいて品質保証責任者が確認する。

4. 診断基準および病期・病型分類

4.1. インスリン依存状態糖尿病の定義および診断基準および病型分類

糖尿病とは、インスリン作用の不足により生じる慢性の高血糖を主徴とする代謝疾患群である。糖尿病の診断基準は空腹時血糖が126mg/dL以上、75g-OGTTの2時間値が200 mg/dL以上である(14)。糖尿病状態を呈するものなかで、体内のインスリンが絶対的に欠乏（枯渇）し、生命維持のためにインスリン治療が不可欠である状態をインスリン依存状態という。主な原因として1型糖尿病と臍性糖尿病がある。特発性1

型糖尿病の亜型である劇症 1 型糖尿病におけるインスリン枯済の定義は、尿中 C ペプチド $< 10 \mu\text{g}/\text{日}$ 、血中 C ペプチド：空腹時 $< 0.3 \text{ng/mL}$ またはグルカゴン負荷後 $< 0.5 \text{ng/mL}$ となっている。

4.2.1 創症 1 型糖尿病

β 細胞破壊によりインスリンの絶対的不足を来たし発症する糖尿病で、自己免疫の異常によるもの（自己免疫性）と特発性がある。自己免疫性 1 型糖尿病は発症に自己免疫の関与が考えられるもので、膵島構成成分に対する自己抗体（抗 GAD 抗体、膵島抗体（ICA）、IA-2 抗体、インスリン自己抗体（IAA）など）が検出できることにより診断される。特発性 1 型糖尿病は、自己抗体の証明されないもので、病因としては未知のさまざまなものが含まれる。最近、特発性 1 型糖尿病のなかに、超急性に発症する「創症 1 型糖尿病」の存在が明らかになった。一方、自己免疫性 1 型糖尿病のなかに、緩徐に進行するタイプ（緩徐進行性 1 型糖尿病）がある。

4.3. 脇性糖尿病

膵疾患による膵実質障害を原因として、持続性の耐糖能障害（高血糖）が生じる。耐糖能障害の程度が糖尿病の診断基準を満たす場合、これを「膵疾患に伴う糖尿病」あるいは「膵性糖尿病」という。膵内分泌機能障害だけではなく、著明な膵外分泌機能障害を呈することを特徴とする。膵切除後に発症する糖尿病を含む。

4.4. 重症低血糖発作

重症低血糖発作の定義は適切な血糖管理下において以下のいずれかの項目を満たすものとする：1) 自分以外の人（他人）による介助を必要とし、かつその際の血糖値が 60mg/dL 以下である、2) 自分以外の人（他人）による介助を必要とし、かつ炭水化物の経口摂取、ブドウ糖の血管内投与、グルカゴン投与によって速やかに回復が認められた。かつては、救急車の要請を必要とする程度のものをいったが、2007 年 5 月 24 日の膵島移植適応評価委員会（委員：岡 芳知、谷口 洋、石田 均、小野順子、安波洋一、剣持 敬）にて以上の定義とすることが決定された。

5. 適格基準

内因性インスリン分泌能が廃絶した糖尿病患者で、専門的治療によっても血糖変動の不安定性が大きく、重症低血糖のため良好な血糖管理を達成できない症例を同種

膵島移植の適応とする。下記の基準を満たす症例について、日本膵・膵島移植研究会 適応検討委員会に適応判定を依頼し、適応とされた症例について同種膵島移植を行う。

【適応基準】

- ① 膵島移植に関し本人の同意がある
- ② 同意取得時年齢 20 歳から 75 歳
- ③ 高度の内因性インスリン分泌の低下（空腹時血清 C ペプチド 0.3 ng/ml 未満、腎移植後で腎不全がある場合 ($eGFR < 30ml/min/1.73m^2$) にはグルカゴン負荷試験を行い、負荷前後の血清 C ペプチドの差（ Δ 血清 C ペプチド）0.3 ng/ml 未満）
- ④ 糖尿病専門医による治療努力によっても血糖管理困難^{注1)}
- ⑤ インスリン抗体や自律神経障害などにより③に該当しなくとも、血糖管理が極めて困難で、適応検討委員会で適応認定されたもの
- ⑥ 腎移植後の患者においては腎保護を優先した膵島移植の適応を検討する

【除外基準】

- ① 中等度以上の肥満 : $BMI \geq 30$
- ② 重度の虚血性心疾患または心不全^{注2)} : 過去 6 か月以内に発症した心筋梗塞、過去 1 年以内に診断された心筋虚血、 $EF < 30\%$
- ③ 肝疾患 : 高度の肝機能障害
- ④ 高度の腎障害 : $eGFR < 30ml/min/1.73m^2$ 。腎移植後の場合は経過も含め個別に評価。
- ⑤ 安定化していない前増殖または増殖網膜症（失明は除く） 眼科医のコメント添付必要
- ⑥ 依存症 : アルコール依存あるいは薬物依存
- ⑦ 感染症 : 移植後免疫抑制下で増悪が懸念される活動性および潜在性感染症^{注3)}
- ⑧ 活動性の足潰瘍・壞疽病変
- ⑨ 悪性腫瘍^{注4)}
- ⑩ その他移植に適さないもの

注 1) 血糖管理の困難さは下記で判定する

- ・重症低血糖の存在 : 重症低血糖（有り・無し）とその詳細
- ・低血糖の無自覚性の存在

- ・原則 10 日以上の CGM データ ; CGM 機種名および血糖関連指標 (TIR, TAR, TBR, MBG, % CV 等) について可能なデータで判断
- ・治療内容 ①インスリン治療、②その他の薬物療法、③食事・運動療法

注 2) 虚血性心疾患の既往あるいは疑われる場合は、心エコー、冠動脈 CT、心筋シンチ、冠動脈造影検査などの所見および循環器内科医の診察結果をふまえ判断

注 3) B 型肝炎 (HBV-DNA 陽性)、C 型肝炎 (HCV-RNA 陽性)、HIV 感染症、結核含む抗酸菌症 (クオンティフェロン陽性かつ CT で疑い例)、浸潤性アスペルギルス感染症の 1 年以内の既往等

注 4) 治療後の場合は主治医からの生命予後を含めた判断が必須。スクリーニングには主たる腫瘍マーカ検査 (CEA、CA19-9、AFP、女性のみ CA125、男性のみ PSA)、胸腹部 CT 検査、上部消化管検査、便潜血検査を行い、女性では子宮がん検査、乳がん検査 (40 歳以上) を行って判断

5.1. レシピエント選定

1. 上記の日本膵・膵島移植研究会が定める基準に適合する患者が日本膵・膵島移植研究会の膵島移植適応判定に申請する。
2. 日本膵・膵島移植研究会膵島移植適応検討委員会において膵島移植に対する適応認定を得て、膵島移植待機の資格を獲得する。
3. 膵島移植施設として各施設を受診し、各施設での待機患者リストに登録される。
4. 膵島組織提供者（ドナー）が発生すると、日本膵・膵島移植研究会膵島移植班事務局にレシピエントリストの作成、および各施設への送付を依頼する。
5. 日本膵・膵島移植研究会のレシピエント選定基準に則って作成されたレシピエントリストに従って、レシピエントとなる患者数人に連絡、全身状態、希望を聴取する。
6. レシピエントとなる患者が膵島移植を希望した場合、来院を依頼し、来院後移植のための検査（リンパ球クロスマッチ検査を含む）を実施する。
7. 分離膵島量によって 5000IE/kg の条件を満たすレシピエントとなる患者をリストに従って選出する。これが膵島移植のレシピエントとなる。
8. ドナー発生時における膵島移植レシピエントの選択は日本膵・膵島移植研究会の定める「レシピエント選択基準（脳死）」「レシピエント選択基準（心停止）」に

従う。

9. リンパ球クロスマッチ検査

ドナーリンパ球とレシピエント血清を用いた直接リンパ球クロスマッチ検査において陰性であることを確認する。

5.2. 選択基準

5.2.1. 初回膵島移植基準

初回移植の際には、レシピエント候補者が以下の項目を満たしていることを確認する。

<適格基準>

1. 膵島移植を施行することへの同意が得られている
2. 門脈穿刺および膵島移植後の治療計画に障害となる事象を有しない
3. ドナーとのリンパ球クロスマッチが陰性である
4. 分離膵島量が 5000IE/kg（患者体重）の条件を満たしている

<除外基準>

1. 女性の参加者の場合：妊娠反応陽性例、現在授乳中。
2. 移植の 2 ヶ月以内に弱毒生ワクチンの接種を受けている

5.2.2. 2 回目以降の膵島移植基準

2 回目の膵島移植を受ける症例は下記の基準を満たす必要がある

<適格基準>

1. 1 回目の膵島移植で 5000 IE/kg 以上の膵島を移植されたにもかかわらずインスリン離脱が達成されていない。
2. 初回移植後の免疫抑制療法を順守している。
3. 重篤な有害事象を有しない。
4. 血清クレアチニンが 2.0mg/dl を超える進行性の腎機能障害を認めない。
5. 本治療に使用する薬剤に対する重篤なアレルギー反応、薬剤性障害を有しない。
6. リンパ球クロスマッチが陰性である。

<除外基準>

1. 女性の参加者の場合：妊娠反応陽性例、現在授乳中。
 2. 2 回目移植実施の 2 ヶ月以内に弱毒生ワクチンの接種を受けている
-

インスリン離脱と移植膵島機能消失は以下の定義を参考に判定するが、臨床的な状況をもとに判断することも許容する。

インスリン離脱の定義

1週間インスリンを使用しない状態で、7日間の間に、以下の基準を満たした場合をインスリン離脱とする。

- ① HbA1c値（NGSP値）<7.4%または移植前値から2.5%の減少
- ② 少なくとも1日あたり朝食前、毎食後2時間の計4回以上の血糖測定（毛細管血で可）を行ったうえで、空腹時血糖値（毛細管血）140mg/dl以上が3回以下食後2時間の血糖値180 mg/dl以上が3回以下
- ③ 空腹時血糖126mg/dl以下
- ④ 空腹時あるいは刺激下のc-peptide 0.5ng/ml以上

移植膵島の機能消失の定義

移植膵島による、インスリン産生が確認できない場合として定義される。以下の基準を満たした場合を、移植膵島の機能消失とする。

血中C-ペプチド値が連続した2回で0.1ng/ml未満、及びグルカゴン負荷試験での反応なし（2回目の血中C-ペプチド測定は、1回目測定の約1ヵ月後を目処に実施する）

6. 膵臓摘出、膵臓保存、膵島分離、膵島出荷

6. 1. 膵臓摘出

膵島移植のための膵臓（膵組織）提供に対する協力病院（提供病院）から、脳死または心停止後に膵臓提供の可能性のある患者情報を入手、摘出機材を持参して協力病院を訪問する。感染症の有無、糖尿病の既往の有無など膵島移植ドナーとして適応基準を満たしているかどうかを評価する。コーディネーターによる膵島移植のための膵臓提供に対する承諾をドナーファミリーより得る。提供病院で待機し、膵臓を摘出する。バックテーブルにて摘出膵を処理した後、臓器保存容器に入れ運搬準備を完了する。膵臓摘出に関する記録をつける。

6. 2. 膵臓保存

提供施設から分離施設へ膵臓を運搬する。

6.3. 脾島分離、脾島出荷

各施設で確立された脾島分離標準手順書に基づいて脾島分離を行う。

提供病院での待機、摘出操作と平行して脾島分離のための準備を開始、完了する。

細胞調整室（CPC）に脾臓を搬入し、脾臓を消毒薬、抗菌剤／抗生剤を用いて、除菌する。続いて、脾臓を低温に保ち、主脾管からコラゲナーゼ溶液を逆向性に圧の調節を行いながら注入し、コラゲナーゼ溶液を脾臓間質内に配置する（脾臓膨化）。コラゲナーゼ溶液にて膨化した脾臓を細切り、チャンバーの中に入れる。チャンバーにはチューブが接続されており流路の一部を形成する。その流路を閉鎖系として循環させ、恒温槽を通すことによって温度を体温近くに上昇させる。それによって組織内に注入されたコラゲナーゼが活性化し脾組織が細かく分解される（脾臓消化）。続いて、脾外分泌腺組織と脾内分泌組織である脾島との比重の違いを利用して比重遠沈法にて消化脾組織から脾外分泌組織を除去し、脾島組織のみを集める（脾島純化）。分離した脾島の脾島量、純度、組織量、Viability、エンドトキシン定量、グラム染色を行う。これらの検査結果が移植基準を満たしている場合、移植用溶液に脾島を懸濁し、移植用バックに充填する。

移植脾島を 150mL の移植用溶液に混濁し、別にリシス用溶液として 100mL の移植用溶液を準備しておく。純化の際に純度が高い移植用脾組織と純度が低い移植用脾組織の 2 種類となった場合はそれぞれについて移植用溶液を 150mL、リシス用 100mL を準備する。

脾島調整に関する記録のレビューを行って不備が無いことを確認し脾島の出荷を決定する。

7. 治療計画

7.1. 治療プロトコール

7.1.1. 移植時免疫抑制療法

初回移植から、免疫抑制療法を全ての症例に行う。

膵島移植は、薬事上は「膵移植」として整理されており、免疫抑制療法は、膵島単独移植の場合「膵移植」に適応のある薬剤を用いる。また、腎移植後膵島移植である場合は「腎移植」に適応のある薬剤の使用も病状に応じて使用しても良い。

具体的には、急性拒絶反応治療としては、膵島単独移植の場合、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（サイモグロブリン®）を用いる。腎移植後膵島移植の場合は、抗 CD25 モノクローナル抗体 [バシリキシマブ（シムレクト®）] の使用も検討する。維持療法にはカルシニューリン阻害剤 [タクロリムス（プログラフ®）、シクロスボリン（ネオーラル®）、タクロリムス水和物徐放性カプセル（グラセプター®）] と核酸代謝阻害剤 [ミコフェノール酸モフェチル（セルセプト®）] の投与を行う。

薬剤の投与方法については、各薬剤の添付文書に従う。

また、腎移植後膵島移植あるいは2回目以降の膵島移植の場合で、1年内に抗体の減感作療法（depleting antibody induction therapy）が行われていた場合、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンの総投与量を 3mg/k まで減量とする、といった投与量減量を考慮する。

7.1.2. 前処置

移植実施の約 30 分前に硫酸アトロピン 0.5mg、パモ酸ヒドロキシジン（アタラックス P®） 25mg、ペンタゾシン（ソセゴン®） 15mg を筋肉内注射あるいは点滴静注を考慮するが、患者の状況によっては必ずしも必要としない。

7.1.3. 膵島移植

各施設で定められた膵島移植標準手順書に基づき膵島移植を行う。

- ・経皮経肝的門脈穿刺、門脈内カテーテル留置

血管造影室にて、局所麻酔を行い、エコーチューブ下に門脈を穿刺、経皮経肝的に門脈内にカテーテルを留置する。

- ・調製膵島の門脈内への注入
門脈圧を測定、正常であることを確認した後、カテーテルを通して分離膵島を輸注する。膵島移植後腹腔内出血の有無を超音波にて確認する。

7.1.4. 患者管理

7.1.4.1. 移植周術期管理

移植当日より移植後3、4日まで、外科系病棟にて患者管理を行う。
特に、移植術による合併症（腹腔内出血の有無、門脈塞栓による肝不全など）の発生に注意する。

7.1.4.2. 免疫抑制管理（免疫抑制剤投与量の調節）

外科系病棟にて移植当日より免疫抑制状態の管理を開始する。

7.1.4.3. 血糖管理、その他内科的全身管理

引き続き外科系病棟にて移植前より移植後にかけて血糖管理およびその他内科的全身管理を行う。

7.2. 併用療法・支持療法

7.2.1. 併用療法

- 下記薬剤を各移植後より投与する。
 - ・ インスリン製剤
 - ・ セフェム系抗菌薬（移植当日から開始、2日間継続、静脈内投与、e.g. パンスボリ^ン®セフオチアム塩酸塩として1日2g（力価）を2分割投与）
- 必要に応じて下記薬剤の投与も考慮する。
 - ・ フルコナゾール（移植当日から開始、術後3ヶ月間継続、経口投与、e.g. ジフルカン[®] 200mg x1日1回）
 - ・ ST(sulfamethoxazole·trimethoprim)合剤（移植当日から開始、術後6ヶ月まで、経口投与、e.g. バクタ[®] 1錠 x1日1回）
 - ・ アシクロビル（移植後1日目から開始、3ヶ月間継続、経口投与、e.g. ザビラックス[®] 200mg x1日2回）
 - ・ ヘパリンナトリウム（移植直後から開始、静脈内投与）
 - ・ 酢酸トコフェロール（移植後1日目から開始、1年間継続、経口投与）
 - ・ アスピリン・ダイアルミネート配合剤（移植後1日目から開始、1年間継続、経口

投与)

7.2.2. 支持療法

以下の予想される有害事象に対して、適切な治療を行う。

感染症に関する支持療法

- 1) 一般細菌感染症（全身、創部）：起炎菌が同定されている場合には起炎菌に対して有効な抗菌薬の投与。起炎菌が同定されない場合には感染部位から想定される代表的な起炎菌を標的とする経験的な抗菌薬の投与。
 - 2) ウィルス感染症
 - 2-1) サイトメガロウイルス感染症：

抗原血症が2回連続して陽性となった場合はバルガンシクロビルの内服。
サイトメガロウイルス感染症が発症した場合はガンシクロビルあるいはホスカルネットの経静脈的投与
 - 2-2) ヘルペスウイルス感染症：バルアシクロビルの内服
 - 2-3) EB ウィルス感染症：末梢血中のEB ウィルスコピー数が $1000/\mu\text{g DNA}$ 以上となり、経時的な増加傾向を示す場合には他の臨床症状も参考としてリツキシマブの投与を検討
 - 2-4) B型肝炎ウイルス感染症：HBV-DNAが検出感度以上に増加した場合にはエンテカビルを内服。
 - 3) 真菌感染症：
 - 3-1) ニューモシスティス症：
治療量のST合剤を内服
 - 3-2) アスペルギルス感染症：ボリコナゾールの内服
 - 3-3) カンジダ感染症：ミカファンギンの経静脈的投与
 - 4) 抗酸菌感染症：
 - 4-1) 結核症：抗結核薬の投与
 - 4-2) 非結核性抗酸菌症：分離菌に基づいた治療薬の投与
- 注) 感染症対策に関して一覧表にまとめたものをP.21に記す。

. 感染症以外の有害事象に対する支持療法

- 1) 穿刺部の疼痛・皮下出血：局所圧迫及び消炎鎮痛外用剤の投与

- 2) 穿刺後の腹腔内出血：開腹術による止血
- 3) 白血球減少症：必要に応じて顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte Colony Stimulating Factor : G-CSF) の投与

臍島移植感染症対策一覧						
	術前検査 (スクリーニング)	スクリーニング時期	術後検査 (モニタリング)	モニタリング 時期	予防投薬	治療
一般細菌	内科的一般診察 WBC, CRP		内科的一般診察 WBC, CRP			
ウイルス						
CMV Cytomegalovirus	CMV(IgG, IgM)(ELISA)	登録前	C10-C11 ¹⁾	POD14, 28 POD180までは 1回/月モニタリング	行わない ²⁾	抗原血症:バルガンシクロビルの内服 CMV感染症:ガンシクロビルあるいはホスカルネットの経静脈的投与
HSV Herpes Simplex Virus	N/A	N/A			アシクロビル, 400mg/day (200mg ×1日2回)の内服 術後3ヶ月間	バルアシクロビルの内服
EBV Epstein-Barr Virus	EB抗VCA IgA, EB抗EBNA, EB抗VCA IgG(ELISA), EB抗VCA IgM(ELISA), EB抗EBNA IgG (ELISA)	登録前	PCRにて末梢血のEBVのコピーナンバー数をモニタリング	POD28, 56, 84 コピー数が100/microgDNA以上となれば毎週実施。	行わない	コピー数が1000/microgDNA以上となり、経時的な増加傾向を示す場合には他の臨床症状も参考としてリツキシマブの投与を検討。
HBV Hepatitis B Virus	HBs抗原、HBs抗体、 HBc抗体、HBV-DNA	登録前	HBV-DNA、AST/ALT	R(HBc抗体+ or HBs抗体+) のみ1回/1-3ヶ月	行わない	HBV-DNAが検出感度以上に増加した場合にはエンテカビルを内服。
真菌						
PCP Pneumocystis pneumonia	N/A	N/A	胸部単純X-P、 末梢血酸素飽和度 β-D グルカン	POD30, 60, 90, 120, 150, 180	ST合剤の術後6ヶ月までの予防内服。 アレルギー、腎障害、肝障害の副作用出現例ではベナンバックスの吸入を 1ヶ月 毎に6ヶ月間実施。	治療量のST合剤の投与
Aspergillus	N/A	N/A	Aspergillus抗原(ELISA) β-D グルカン		行わない	ポリコナゾールの内服
Candida	N/A	N/A	β-D グルカン 上部消化管内視鏡	臨床症状(口腔内白苔、 嚥下困難、嚥下障害)	フルコナゾール 200mg/day (200 mg ×1日1回)の内服 術後3ヶ月間	ミカファンギンの経静脈的投与
抗酸菌						
結核菌 Mycobacterium tuberculosis	クオンティフェロン(QFT) 胸部CT	登録前	胸部単純X-P		行わない	抗結核薬の投与
非結核性 抗酸菌症	胸部CT、問診 既往症がないことを確認	登録前	胸部単純X-P		行わない	分離菌に基づく治療薬物の投与
備考						
1.	CMVの移植後のAntigenemia(抗原血症)のための検査として、C7-HRPよりもより感度の高いC10C11を使用する。					
2.	CMV抗体陰性者に対して予防的なバルガンシクロビルの内服を行っても、遅発性のCMV感染症の発症率が増加するという報告あり、予防投与は行わない。					
3.	HBVのモニタリングは、既感染者(HBc抗体陽性者)に関して実施する。まれにHBs抗体のみ陽性となる既感染者も存在するため、HBc抗体陰性、HBs抗体陽性の場合にもモニタリングを行う。					
4.	QFT陽性、あるいは胸部XP, CTにて潜在性結核感染症(LTBI)が疑われる場合には、適応除外とする。ただし、LTBI治療後(INH9ヶ月投与)における適応は検討課題とする。					

7.3. 後治療

プロトコール治療後は移植膵島の機能がある限りは免疫抑制療法を継続する。また、担当医が最善と判断する治療、すなわち必要に応じて血糖調節のためのインスリン療法を中心とした全身管理を継続する。特に制限を設けない。

8. 有害事象の評価・報告

8.1. 有害事象の定義

8.1.1. 有害事象 (AE: Adverse Event)

有害事象 (AE: Adverse Event) とは、プロトコール治療の開始（第1回目の膵島移植、免疫抑制剤の投与開始）から発生する、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気のことであり、当該治療法との因果関係の有無は問わない。有害事象には手術侵襲に関連するものも含まれる。本試験で使用する免疫抑制剤による想定範囲内のリンパ球数減少等は、「好ましくないあるいは意図しない徴候」ではないため有害事象とはしない。

8.1.2. 薬物有害反応 (ADR: Adverse Drug Reaction)

薬物有害反応 (ADR: Adverse Drug Reaction) とは、有害事象のうち、当該医薬品の使用との因果関係が否定できないもの（医薬品の使用との因果関係で「否定できない」と判定されたもの）をいう。

8.1.3. 重篤な有害事象 (SAE: Serious Adverse Event)

重篤な有害事象 (SAE: Serious Adverse Event) とは、有害事象のうち以下のものをいう。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのあるもの
- 3) 治療のために病院または診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのあるもの
- 6) その他、1)～5)に準じて重篤であるもの
- 7) 後世代における先天性の疾病または異常

8.2. 予想される有害事象、合併症

8.2.1. 手術に関する有害事象

組織注入のための経皮経管的門脈穿刺の操作に関連して生じ得るもので、組織（細胞）移植によるものではない有害事象、合併症

- 1) 腹腔内出血
- 2) 創感染
- 3) 局所麻酔に関連する合併症

組織（細胞）移植に関連性のある有害事象、合併症

- 1) 門脈閉塞による肝機能障害、肝不全

8.2.2. 移植術後の治療に関する有害事象

- 1) 白血球減少症（バシリキシマブ 16.1%（国内試験）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）18.5%）
- 2) 好中球減少症（バシリキシマブ 29.0%（国内試験））
- 3) 貧血
- 4) 血小板減少症
- 5) 不眠症
- 6) 頭痛
- 7) 口腔内潰瘍
- 8) 下痢（MMF13.2%）
- 9) 感染症（バシリキシマブ 22.6%（国内試験））
- 10) 皮膚異常
- 11) 浮腫
- 12) 肝機能異常（バシリキシマブ（国内試験：ALT 増加 16.1%、AST 増加 12.9%））
- 13) 腎機能異常（タクロリムス（肝移植 5.1%、骨髄移植 16.3%、腎移植 24.9%））
- 14) 高血压
- 15) 高脂血症
- 16) 卵巣嚢腫
- 17) 悪性新生物

8.3. 有害事象の緊急報告と対応

8.3.1. 再生医療等安全性確保法に伴う報告手順

8.3.1.1 疾病、障害、若しくは死亡または感染症の発生に関する事項について

再生医療等の提供によると思われる疾病、障害、若しくは死亡または感染症の発生に関する事項を認めた場合、そのほか、再生医療等技術の安全性の確保等、適正な提供のために必要があると認めるときには、再生医療等提供機関の管理者は特定認定再生医療等委員会、地方厚生局長および厚生労働大臣にその事項を報告する。死亡、及び死亡につながるおそれのある症例については7日以内、治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例、障害、障害につながるおそれのある症例、重篤である症例、および後世代における先天性の疾病又は異常については15日以内に報告する。また、感染症による疾病的発生等は、再生医療提供計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して60日毎に当該機関満了後10日以内に特定認定再生医療等委員会に報告する。

その原因の究明及び講すべき措置について委員会より意見が述べられた場合には、当該意見を受けて講じた計画の変更やその他の措置について当該特定認定再生医療等委員会に報告する。

8.3.1.2 特定認定再生医療等委員会並びに厚生労働大臣への定期報告

再生医療等提供機関の管理者は、再生医療等提供計画に記載された再生医療等の提供の状況について、定期的に認定再生医療等委員会に報告する。認定再生医療等委員会が意見を述べたときは、再生医療等提供機関の管理者は、当該意見を受けて必要な措置を講ずる。また、再生医療等提供機関の管理者は、再生医療等提供計画に記載された再生医療等の提供の状況について、厚生労働省令で定めるところにより、定期的に、厚生労働大臣に報告する。

8.3.1.3 実施責任者から再生医療等提供機関の管理者への報告

実施責任者は必要に応じて、再生医療等提供機関の管理者に対し当該治療の実施状況の随時報告や不適合の報告を行う。

緊急時の連絡先

京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科 山根 佳

TEL:075-751-3243

FAX:075-751-3245

休日・夜間連絡：京都大学医学部附属病院 中病棟6階 [TEL:075-751-3330](tel:075-751-3330)

苦情および問い合わせへの対応に関する体制

京都大学医学部附属病院 相談支援センター

(Tel) 075-751-4748 (E-mail) ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp

9. 観察・検査・報告項目とスケジュール

9.1. 観察・検査項目および報告すべき治療情報

以下の項目を参考に経過観察等を行う。検査項目は臨床経過に応じて適切に変更する。

9.1.1. 移植日（術前）

1) 身体所見：

身長、体重

2) 生理学的検査

血圧、脈拍数、体温、血中酸素飽和度 (SpO₂)

3) 血液学的検査：

白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、リンパ球数

4) 血液生化学検査：

BUN, クレアチニン, 電解質, AST, ALT, T-Bil, D-Bil, Amy, Lipase, 総蛋白, アルブミン, ALP

5) 血液凝固検査：

PT、PT-INR

6) リンパ球サブセット検査：

CD3, CD4, CD8, CD25

7) 糖尿病評価

C-peptide (空腹時)、血糖値、HbA1c値 (NGSP値)、グリコアルブミン、必要インスリン量

8) 尿検査

検尿(定性)：尿蛋白、ケトン体、潜血

9) 直接リンパ球クロスマッチ

10) 心電図

11) 胸部X線検査：立位胸部前後撮影

以下は2回目以降の移植日（術前）のみ実施

16) 免疫抑制剤血中濃度

タクロリムスまたはシクロスボリンのトラフレベル、ミコフェノール酸モフェチルのトラフレベル

17) 感染症モニタリング検査：

HBV-DNA定量（登録時のHBc抗体またはHBs抗体が陽性、かつHBV-DNA定量が検出感度未満だった場合）

9.1.2. 移植日（術後）

1) 生理学的検査：

血圧、脈拍数、血中酸素分圧（SpO₂）、体温

2) 腹部エコー：移植直後

9.1.3. 移植術後1日目

1) 生理学的検査：

血圧、脈拍数、体温

2) 腹部エコー

3) 血液学的検査：

白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、リンパ球数

4) 血液生化学検査：

BUN, クレアチニン, 電解質, AST, ALT, T-Bil, D-Bil, Amy, Lipase, 総蛋白, アルブミン, ALP

5) 血液凝固検査：

PT、PT-INR

6) 免疫抑制剤血中濃度

タクロリムスまたはシクロスボリンのトラフレベル

7) リンパ球サブセット検査：

CD3, CD4, CD8, CD25

8) 糖尿病評価

C-peptide（空腹時）、血糖値

9.1.4. 移植術後 7 日目前後

- 1) 生理学的検査：
血圧、脈拍数、体温
- 2) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、リンパ球数
- 3) 血液生化学検査：
BUN, クレアチニン, 電解質, AST, ALT, T-Bil, D-Bil, Amy, Lipase, 総蛋白, アルブミン, ALP
- 4) 血液凝固検査：
PT, PT-INR
- 5) 免疫抑制剤血中濃度
タクロリムスまたはシクロスポリンのトラフレベル、ミコフェノール酸のトラフレベル
- 6) リンパ球サブセット検査：
CD3, CD4, CD8, CD25
- 7) 糖尿病評価
C-peptide (空腹時)、グリコアルブミン、血糖値
- 8) 血糖：7検（朝食前、朝食後、昼食前、昼食後、夕食前、夕食後、睡前）
- 9) 尿検査
検尿(定性)：尿蛋白、ケトン体、潜血
- 10) 免疫抑制剤の使用状況（使用薬剤、投与日、投与量等）

9.1.5. 初移植術後 14 日目（±1 日）

- 1) 生理学的検査：
血圧、脈拍数、体温
- 2) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、リンパ球数
- 3) 血液生化学検査：
BUN, クレアチニン, 電解質, AST, ALT, T-Bil, D-Bil, Amy, Lipase, 総蛋白, ア

ルブミン, ALP

4) 血液凝固検査 :

PT、PT-INR

5) 免疫抑制剤血中濃度

タクロリムスまたはシクロスボリンのトラフレベル

6) リンパ球サブセット検査 :

CD3, CD4, CD8, CD25

7) 糖尿病評価

C-peptide (空腹時)、グリコアルブミン、血糖値

8) 血糖 : 7検 (朝食前、朝食後、昼食前、昼食後、夕食前、夕食後、睡前)

9) 尿検査

検尿(定性) : 尿蛋白、ケトン体、潜血

10) 感染症モニタリング検査 :

CMV(C10C11)

11) 免疫抑制剤の使用状況 (使用薬剤、投与日、投与量等)

9.1.6. 移植術後定期フォローアップ

1) 生理学的検査 :

血圧、脈拍数、体温

2) 血液学的検査 :

白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、リンパ球数

3) 血液生化学検査 :

BUN, クレアチニン, 電解質, AST, ALT, T-Bil, D-Bil, Amy, Lipase, 総蛋白, アルブミン, ALP

4) 血液凝固検査 :

PT、PT-INR

5) 免疫抑制剤血中濃度

タクロリムスまたはシクロスボリンのトラフレベル、ミコフェノール酸のトラフレベル

6) リンパ球サブセット検査 (必要時) :

CD3, CD4, CD8, CD25

7) 糖尿病評価

C-peptide (空腹時)、HbA1c値 (NGSP値)、グリコアルブミン、血糖値 (空腹時)、

8) 尿検査

検尿(定性)：尿蛋白、ケトン体、潜血

9) 感染症モニタリング検査 (必要時) :

CMV(C10C11), β -D-グルカン、末梢血EBV-DNA定量、HBV-DNA定量 (登録時のHBc抗体

またはHBs抗体が陽性、かつHBV-DNA定量が検出感度未満だった場合)

11) 免疫抑制剤の使用状況 (使用薬剤、投与日、投与量等)

10. 倫理的事項

10.1. 遵守すべき諸規則

本治療に携わるすべての者は、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」を遵守して実施する。

10.2. 説明と同意（インフォームド・コンセント）

主治医は、レシピエント候補者が移植を受ける前に、説明文書を用いて十分説明し、治療について自由意思による同意を本人から文書として得る。文書による同意を得る際には、説明医師ならびに被験者が説明文書の内容を十分理解した上で、同意文書に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。

10.3. 個人情報の保護

治療に係わる関係者はドナー及びレシピエントの個人情報保護に最大限の努力をはらう。

秘密保持の立場から、診療録、検査データ、被験者の同意に関する記録等は各施設指定部署において保存される。

10.4. 健康被害に対する補償

1) 補償原則

本治療は保険診療として実施されており、当該医療の提供によるものと判断される疾病、障害、死亡や感染症などに対しても、健康保険の対象として対応する。

11. 再生医療を受ける者に関する情報の把握

再生医療に関する記録及び保存については以下の様に対応する。

再生医療を受けた者ごとに、

- ①再生医療を受けた者の住所、氏名及び性別
- ②病名及び主要症状
- ③使用した特定細胞加工部物の種類、投与方法そのほかの再生医療等の内容及び評価
- ④再生医療等に用いる細胞に関する情報
- ⑤再生医療を行った年月日・場所

⑥再生医療を行った医師の氏名

を記録し 30 年間保存する。

また、計画終了後も再生医療を受けたものの連絡先を把握しておく。

上記の記録と共に、再生医療等提供計画、同意書、特定細胞加工物概要書を 30 年間保管する。

12. 細胞の安全性に関する疑義が生じた場合の措置

安全性に疑義が生じたときの措置として、また、再生医療等の提供終了後も適切な期間追跡調査、効果についての検証ができるよう、細胞提供者（ドナー）の細胞の一部、及び加工物の一部を 10 年間凍結保存する。疾病発生時には、安全性の検証結果を報告する。

13. 治療実施組織

責任医師：

山根 佳 京都大学医学部附属病院 肝胆脾・移植外科 特定助教

治療担当医師：

伊藤 孝司 京都大学医学部附属病院 臓器移植医療部 准教授

藤倉 純二 京都大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌・栄養内科 病院講師

中村 聰宏 京都大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌・栄養内科 助教

製造管理責任者、臍島作製者、臍島作製支援機関、臍島作製支援者、品質管理責任者については別表に記載する。

製造作業の開始前に、製造従事者に対し次に掲げる教育訓練を行う。教育訓練については、定期的に実施する。

1. 製品に関する知識
2. 製造に用いる細胞・組織の安全な取扱いに関する知識及び技術
3. 設備・装置に関する知識及び技術
4. 製造工程の安全性に関する知識及び技術
5. 事故発生時の措置に関する知識及び技術

加えて、関連学会や勉強会への出席と研修報告を指示する。

各提供機関管理者又は臨床試験責任医師は教育研修の機会を確保する。また、当該医療等を行う医師並びに当該医療等の提供に係る関係者は再生医療等を適切に実施するために定期的に教育又は研修に参加し、情報収集に努めることとする。

参考文献

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977-86.
2. Najarian JS, Sutherland DE, Matas AJ, Steffes MW, Simmons RL, Goetz FC. Human islet transplantation: a preliminary report. *Transplant Proc.* 1977 Mar;9(1):233-6.
3. Nagata H, Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, Yonekawa Y, et al. In situ cooling of pancreata from non-heart-beating donors prior to procurement for islet transplantation. *Transplant Proc.* 2005 Oct;37(8):3393-5.
4. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med.* 2000 Jul 27;343(4):230-8.
5. Ault A. Edmonton's islet success tough to duplicate elsewhere. *Lancet.* 2003 Jun 14;361(9374):2054.
6. Shapiro AM, Ricordi C, Hering B. Edmonton's islet success has indeed been replicated elsewhere. *Lancet.* 2003 Oct 11;362(9391):1242.
7. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfaadhi E, Kneteman NM, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes.* 2005 Jul;54(7):2060-9.
8. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med.* 2006 Sep 28;355(13):1318-30.
9. Bellin MD, Kandaswamy R, Parkey J, Zhang HJ, Liu B, Ihm SH, et al. Prolonged insulin independence after islet allotransplants in recipients with type 1 diabetes. *Am J Transplant.* 2008 Nov;8(11):2463-70.
10. Saito T, Ise K, Sato Y, Gotoh M, Matsumoto S, Kenmochi T, et al. The start of an islet transplantation program in Japan. *Transplant Proc.* 2005 Oct;37(8):3424-6.

11. Okitsu T, Matsumoto S, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, Yonekawa Y, et al. Kyoto islet isolation method: the optimized one for non-heart-beating donors with highly efficient islet retrieval. *Transplant Proc.* 2005 Oct;37(8):3391-2.
12. Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, Yonekawa Y, et al. Successful islet transplantation from nonheartbeating donor pancreata using modified Ricordi islet isolation method. *Transplantation.* 2006 Aug 27;82(4):460-5.
13. Walsh TJ, Eggleston JC, Cameron JL. Portal hypertension, hepatic infarction, and liver failure complicating pancreatic islet autotransplantation. *Surgery.* 1982 Apr;91(4):485-7.
14. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Jan;27 Suppl 1:S15-35.
15. Hering BJ, Kandaswamy R, Ansrite JD, Eckman PM, Nakano M, Sawada T, Matsumoto I, Ihm SH, Zhang HJ, Parkey J, Hunter DW, Sutherland DE. *JAMA.* 2005 293(7):830-5.
16. Warnock GL, Thompson DM, Meloche RM, Shapiro RJ, Ao Z, Keown P, Johnson JD, Verchere CB, Partovi N, Begg IS, Fung M, Kozak SE, Tong SO, Alghofaili KM, Harris C. A multi-year analysis of islet transplantation compared with intensive medical therapy on progression of complications in type 1 diabetes. *Transplantation.* 2008;86(12):1762-6.
17. 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.* 2016;39(7):1230-40.