

令和元年5月27日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10443

研究課題名(和文) 膵臓移植における人工膵臓を用いた周術期管理

研究課題名(英文) Perioperative management using artificial pancreas in pancreatic transplantation

研究代表者

伊藤 泰平 (ITO, TAIHEI)

藤田医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60509701

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：周術期の血糖コントロールは高侵襲な手術時の管理において、重要であることが分かっている。1型糖尿病に対する膵臓移植の周術期に人工膵臓 STG-55により厳格に血糖管理を行い、コントロール群と比較検討した。移植後6ヶ月目のHbA1cの中央値はコントロール群で5.2(4.5-6.3)%であったのに対して、人工膵臓有群では5.0(4.2-5.9)%と有意差は認めないものの、人工膵臓群で低い傾向にあった。また、人工膵臓装着による術後のモニタリングにより、いわゆるマージナルドナーからの膵臓移植では移植後のインスリン必要量が多いことが明らかになっている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臓器提供という崇高な意思を、手術技術や周術期管理の向上により、さらに多くの臓器不全患者につなぐことが求められている。膵臓移植では周術期の管理として、人工膵臓による厳密な血糖コントロールが移植直後の臓器の負担を軽減し、さらなる移植成績の向上につながる事が期待される。本邦では臓器提供が少なく、高齢ドナーなど、いわゆるマージナルドナーが多い。本研究によってもたらされる成果は、より多くの膵臓移植を必要とする糖尿病患者への移植機会を増やす可能性があり、高侵襲である手術時の負担の軽減にもつながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Perioperative glycemic control has been shown to be important in the management of highly invasive surgery. During the perioperative period of pancreas transplantation for type 1 diabetes, glycemic control was strictly performed with artificial pancreas STG-55, and compared with the control group. The median HbA1c at 6 months after transplantation was 5.2 (4.5-6.3) % in the control group, whereas there was no significant difference with 5.0 (4.2-5.9) %, but it tended to be lower in the artificial pancreas group. Postoperative monitoring with artificial pancreas attachment has revealed that the need for administration of post-transplant insulin is higher does in pancreas transplants procured from marginal donors.

研究分野：外科学 移植

キーワード：膵臓移植 1型糖尿病 慢性腎不全 人工膵臓

1. 研究開始当初の背景

膵臓移植は 1 型糖尿病に対する唯一の確立された根治治療法であり、移植後の QOL を改善するだけでなく、特に膵臓移植の約 8 割を占める慢性腎不全合併症例では生命予後も著名に改善する。

2010 年の改正臓器移植法施行以降、脳死臓器提供数は 5 倍以上に増え、その結果、膵臓移植症例数も年間 30 例前後に増加した飛躍的に増加した。本邦の脳死膵臓移植成績は欧米の成績と遜色無いが、未だ十分な臓器提供数では無く症例の約 70% が marginal donor からの提供臓器を使用しているのが現況である。45 歳以下、BMI>25、HbA1C 高値、死因が脳血管障害、循環動態が不安など、海外では回避するドナーからの提供からも、本邦では絶対的な脳死ドナーの不足から今後も膵臓移植を施行していく必要がある。

一方、近年人工膵臓 STG-55(@NIKKISO) が周術期の血糖管理や糖尿病患者のインスリン使用量決定等の用途で注目されている。閉鎖回路内で継続的に血糖値を測定し微分係数に従いインスリンを自動投与する機械で、血糖値をモニタリングする為、低血糖を起こさずに動揺性の少ない血糖値コントロール可能であることが特徴である。人工膵臓を大手術の周術期管理に応用することは合併症の軽減、生存率の向上につながることはすでに知られている。

膵臓移植後に人工膵臓 STG-55(@NIKKISO) を周術期管理に使用し、marginal donor からの提供の多い本邦の膵臓移植成績向上を図る。

当院は 2015 年 10 月までの時点で膵臓移植を 46 例（脳死：43 例、心停止：1 例、生体：2 例）を施行しており、本邦膵臓移植の約 20% を施行しており、最多である。High volume center である当院から新しい有用な周術管理を提案、発信していく。

2. 研究の目的

1 型糖尿病に対する膵臓移植の周術期に人工膵臓 STG-55(@NIKKISO) により厳格に血糖管理を行い、その効果に関し以下について検討する。

1. 移植直後の非特異的炎症反応や手術侵襲に伴う高血糖に対する移植膵の over work を抑制し、 β 細胞の負担を軽減させることで、膵臓移植後の内分泌機能の向上に繋げる。
2. 術後インスリン使用量の推移を移植膵機能評価の一助とし、膵移植至適ドナー基準を模索する。
3. 手術後の厳格な血糖コントロールにより、術後合併症の低減を図る。

3. 研究の方法

対象：文書による説明の後に同意の得られたコントロール群 30 例、人工膵臓群 30 例

コントロール群：当院で今まで行われた膵臓移植症例のうち、膵内分泌機能が維持されている 30 例

人工膵臓群：当院で今後、膵臓移植を施行される 30 例
（当院では年間 8-10 例の膵臓移植を施行しており、脳死ドナーが増加から今後 3 年で少なくとも 30 例の膵臓移植を見込んでいる）

方法：人工膵臓 STG-55(@NIKKISO) は脳死膵臓移植のため、入院された直後より装着し、術前より血糖管理を開始し、術後 7 日目まで装着を継続する。
行う。

コントロール群と人工膵臓群で以下の項目に関し比較検討を行う。

1. β 細胞の resting 効果

長期的（移植後 1 か月、3 か月、6 か月、1 年、以後 1 年毎）に膵機能を評価し、従来法による周術期管理との 2 群間比較を行う。

検討項目：血糖値、血清インスリン値、Cペプチド、HbA1c（連日）
移植後1か月目の経口ブドウ糖負荷試験（耐糖能、HOMA-IR(インスリン抵抗性)、HOMA-β(インスリン分泌能))、グルカゴン負荷試験
拒絶発生の有無
膵線維化評価：造影エコー

2. 膵移植至適ドナー基準の模索

検討項目
ドナー因子：マージナルドナー（45歳以上、死因が脳血管障害であるもの、心肺停止のエピソード、昇圧剤使用の有無）、動脈硬化の程度
人工膵臓によるインスリン使用量及びブドウ糖使用量
造影超音波検査による血管抵抗性及び血流測定（組織灌流速度等）
長期間の膵機能評価（②の評価項目と同様）
拒絶発生の有無
膵線維化評価：造影エコー

3. 周術期合併症の検討

検討項目：疫学的データ（年齢、性別、基礎疾患など）
血算・生化学検査（WBC、Hb、アミラーゼ、リパーゼ、血糖値、K、Cペプチド、CRPなど）
凝固・線溶系検査（PT、APTT、PT-INR、TAT、PAIなど）

血液ガス分析（pH、PaO₂、PaCO₂、SO₂など）
臓器不全の状態、術後有害イベントの発症（拒絶反応など）ICU滞在日数、入院期間、生存日数

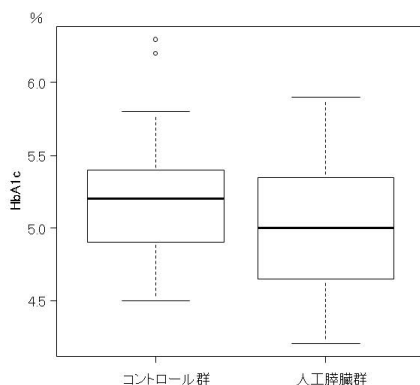
4. 研究成果

試験期間である2016-2018年度の間、当施設において、30例の脳死膵臓移植を行い、うち21例の症例を本研究に登録した。今後は試験期間を延長し、目標である30例の登録を目指す。現在までの中間解析結果を以下に示す。

1. β細胞のresting効果の検討

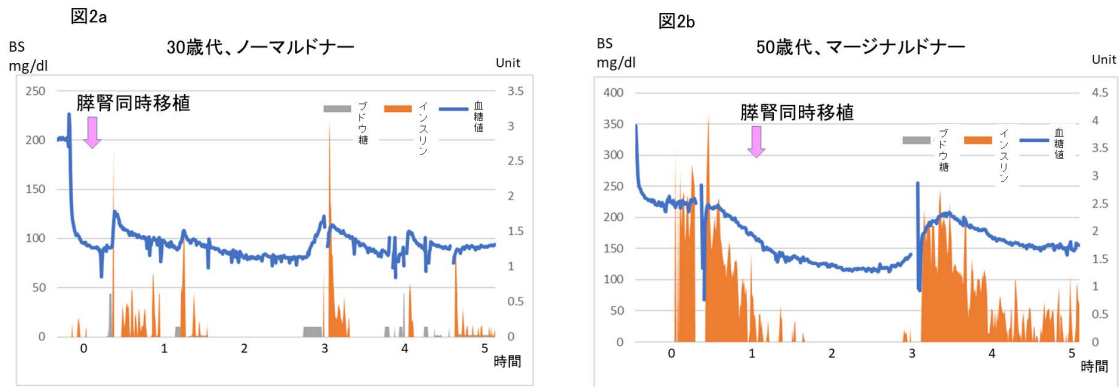
人工膵臓使用群の移植後1ヶ月目に行ったグルカゴン負荷試験と75gOGTT(0-180分)では、ΔCPR、BS-AUC₀₋₁₈₀の中央値はそれぞれ、コントロール群で2.50(0.50-5.68)ng/ml、646.5(374-1151)mg/dlであったのに対して、人工膵臓群では2.39(1.23-4.97)、684.25(404-1027.5)と両群間に有意な差を認めなかった。また移植後6ヶ月目のHbA1cの中央値はコントロール群で5.2(4.5-6.3)%であったのに対して、人工膵臓有群では5.0(4.2-5.9)%と有意差は認めないものの、人工膵臓群で低い傾向にあった(図1)。

図1



2. 膵移植至適ドナー基準の模索

人工膵臓装着による術後のモニタリングにより、いわゆるマージナルドナーからの膵移植では移植後のインスリン必要量が多いことが明らかになりつつある。本邦では年齢 ≥ 50 歳、死因が脳血管障害、HbA1c $\geq 5.6\%$ 、血清Cre $\geq 1.5\text{mg/dl}$ 、CRP $\geq 25\text{mg/dl}$ 、血清Na $\geq 150\text{mmol/l}$ のドナーからの膵臓移植で移植後のインスリン分泌能が有意に低下することが明らかとなり、国内外の学会にて報告し、論文化を進めているところである。典型的なノーマルドナー（図2a）とマージナルドナー（図2b）の術後のインスリン投与の経時変化について示す。



3. 周術期合併症の検討

イベント発生の有無の比較検討となるため、目標症例に到達後の検討となる。今後、目標症例数の30例に到達するよう、試験期間の延長を行い、解析を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 7 件）
英文のみ記載

1. Ito T, Kenmochi T, Ono S, Oshima M, Aida N, Suzuki A, et al. Single institution outcomes in the first 3 years of pancreas transplantation from brain dead donors. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2016;23(5):270-5.
2. Otsuki K, Ito T, Kenmochi T, Maruyama M, Akutsu N, Saigo K, et al. Positron Emission Tomography and Autoradiography of (18)F-Fluorodeoxyglucose Labeled Islets With or Without Warm Ischemic Stress in Portal Transplanted Rats. *Transplant Proc*. 2016;48(1):229-33.
3. Tada M, Hasegawa M, Sasaki H, Kusaka M, Shiroki R, Hoshinaga K, et al. Kidney Transplantation, Cardiovascular Risk, and Long-Term Dialysis in Japan. *Transplant Proc*. 2016;48(1):26-30.
4. Ono S, Kenmochi T, Ito T, Aida N, Otsuki K, Akutsu N, et al. Renal Autotransplantation and Extracorporeal Nephron-Sparing Surgery for De Novo Renal Cell Carcinoma in a Kidney Allograft. *Transplant Direct*. 2017;3(8):e122.
5. Kusaka M, Okamoto M, Takenaka M, Sasaki H, Fukami N, Kataoka K, et al. Gene Expression Profiling of Peripheral Blood From Kidney Transplant Recipients for the Early Detection of Digestive System Cancer. *Transplant Proc*. 2017;49(5):1056-60.

6. Aida N, Kenmochi T, Ito T, Nishikawa T, Hiratsuka I, Shibata M, et al. Prediction of Insulin Secretion Ability With Microcirculation Evaluated by Contrast-enhanced Ultrasonography in Pancreas Transplantation. *Pancreas*. 2018;47(5):617-24.
7. Ito T, Kenmochi T, Aida N, Kurihara K, Kawai A, Ito T. Effectiveness of Preceding Solo Kidney Transplantation for Type 1 Diabetes With End-Stage Renal Failure. *Transplant Proc*. 2018;50(10):3249-54.

〔学会発表〕（計 6 件）
国際学会のみ記載

1. A proposal for new donor criteria for pancreas transplantation based on postoperative insulin secretion. 26th International Congress of the Transplantation Society. 2016
2. The search for factors affecting pancreatic graft survival to improve the long-term outcomes of pancreas transplantation in Japan. IPITA2017 16th International Congress. 2017
3. A study of effectiveness of preceding solo-kidney transplantation for type1 diabetes with end stage renal failure. 27th International Congress of The Transplantation Society. 2018
4. A study to identify marginal factors for donors of pancreas transplantation in Japan. 2018 American Transplant Congress. 2018
5. A study to identify marginal factors for donors of pancreas transplantation in Japan. Transplantation Sciences Symposium Asian Regional Meeting 2018. 2018
6. An analysis of the factors that affect pancreatic graft survival for improving the long-term outcomes of pancreas transplantation. The 1st Congress of Asian Pancreas and Islet Transplant Association. 2019

〔図書〕（計 4 件）

1. 一般社団法人 日本 TDM 学会、一般社団法人 日本移植学会 免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン 2018 [臓器移植編] 金原出版
2. 日本移植学会 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版 メディカルレビュー社
3. 日本糖尿病学会 糖尿病治療ガイド 2018-2019 文光堂
4. 日本組織移植学会教育委員会 組織移植 text book: 組織移植医・組織移植コーディネーターにむけて へるす出版

〔産業財産権〕

- 出願状況（計 0 件）
- 取得状況（計 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

移植手術：剣持敬、伊藤泰平、會田直弘
人工臓臓装着、管理：伊藤泰平、會田直弘
データ解析：伊藤泰平
論文執筆：伊藤泰平
研究アドバイザー：剣持敬

(1)研究分担者

研究分担者氏名：剣持敬

ローマ字氏名：Kenmochi Takashi

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：医学部 移植・再生医学

職名：教授

研究者番号（8桁）：50215133

研究分担者氏名：會田直弘

ローマ字氏名：Aida Naohiro

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：医学部 移植・再生医学

職名：講師

研究者番号（8桁）：40750500

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。