

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462104

研究課題名(和文)慢性膵炎に対する自家膵島移植を併用した膵切除に関する研究

研究課題名(英文)Pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis

研究代表者

小林 隆 (Kobayashi, Takashi)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：40464010

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病に対する膵臓移植の有用性については既に確立されている一方、膵島移植に関してはその低いインスリン離脱率のため、未だ実験的医療の位置づけである。膵島移植の生着率改善のためには更なる研究が必須であり、臨床応用を目指した大動物モデルの確立が望まれる。本研究を通してミニブタを用いた膵全摘による膵性糖尿病モデルを作成することに成功し、また切除膵から分離した膵島を経門脈的に肝へ移植する自家膵島移植モデルを確立することにも成功した。臨床応用を意識し、ヒトでも応用可能な手術手技を採用した。更に海外の連携施設と協力し、膵島移植にも応用可能な膵臓移植後の長期成績に関する重要な知見を得ることに成功した。

研究成果の概要(英文)：Pancreas transplantation has already been established as an effective treatment for diabetes mellitus. However, islet transplantation is currently considered an experimental procedure because its poor results of achievement of insulin independence. Further studies is necessary to improve islet graft survival and establishment of the useful large animal model for islet transplantation is required. In current research, we successfully create a surgical diabetes model using miniature swine. We also successfully perform to establish islet autotransplantation using excised pancreas. Islets were transplanted to the liver via the portal vein. We used the techniques is applicable for clinical islet transplantation. Moreover, we showed the several important data associated with long term results after pancreas transplantation, which were created in cooperation with the high volume center in United States.

研究分野：消化器外科

キーワード：膵島移植 慢性膵炎 自家移植 膵臓移植 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

糖尿病に対する膵臓移植の有用性については既に確立されている一方、膵島移植に関してはその低いインスリン離脱率のため、未だ実験的医療の位置づけである。慢性膵炎は慢性、進行性の膵の炎症性疾患であり、一般に不可逆性の病態を示し、強い慢性疼痛に対して、しばしば外科的切除の適応となる。海外の移植施設において、慢性膵炎膵切除後の膵性糖尿病の治療として、切除した膵臓から膵島細胞のみを取り出して肝臓に戻す自家膵島移植が実施されており、高い有効性が示されている。しかしわが国においてはほとんど実施されていないのが現状である。

2. 研究の目的

膵性糖尿病、慢性膵炎に対する膵切除、自家膵島移植の有用性を明らかにするため、慢性膵炎患者に対して行われる膵切除で摘出された切除膵を用いて自家膵移植の実施が可能かどうか検討する。臨床検体の入手、使用が困難な場合には大動物を用いた膵切除による膵性糖尿病モデル、及び自家膵島移植モデルを作成。それらを用いた実験系を確立する。

3. 研究の方法

(1)臨床検体を用いた慢性膵炎、自家膵移植に関する研究は学内の倫理委員会の承認、及び十分なインフォームドコンセントの取得を前提として行う。研究に必要な臨床データの扱いに関しては、個人情報保護の観点から匿名化を行い、厳重に管理された上で研究を行う。

(2)大動物を用いた動物実験に関しては、動物実験倫理委員会により審査され、承認を受けた動物実験計画に沿って実施する。実施場所は学内の動物実験施設において行うこととする。実験前に施設内で十分順化させ、体重が 15-20kg で実験を実施する。

4. 研究成果

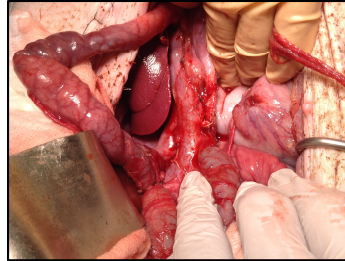
(1)慢性膵炎に対する膵切除の有用性についての検討：連携施設との協力により慢性膵炎 105 例についての検討を行い以下の結果を得た。

膵切除により痛みが改善するかどうか検討したところ、73%の症例で痛みの消失が見られ、27%の症例で痛みの改善がみられた。一方、膵切除後に痛みの悪化を認めた症例はなかった。

痛みの程度と病理組織学的な慢性膵炎の線維化の程度について検討したが、痛みの程度と病理学的な重症度とは関連しなかった。

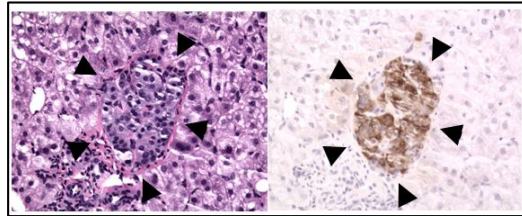
麻薬性鎮痛剤の使用の有無と病理学的な重症度に関しても検討したが、相関はみられない結果となった。

(2)ミニプタを用いた糖尿病モデルの確立：体重 15-20kg のミニプタを用いて術前 24 時間の絶食後に全身麻酔を施行。中心静脈カテーテル挿入に引き続き、腹部を正中切開で開腹し、膵全摘を行った。膵全摘には胆管、十二指腸、門脈をすべて温存した。糖負荷試験でインスリン分泌の枯渇を確認した。(以下に膵全摘後の写真を示す)



(3)ミニプタを用いた自家膵島移植モデルの確立：

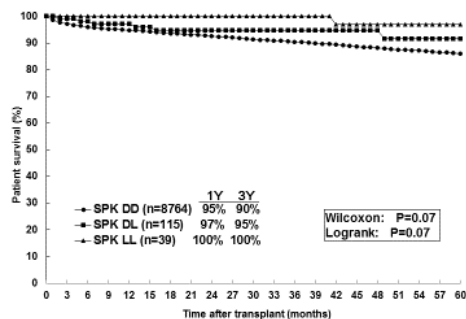
膵全摘において摘出された膵組織を用いて、膵島を取り出し、自家膵移植モデルを作成した。膵島の分離は Riccordi 法に準じて実施した。膵島は経門脈的に肝内へ移植した。糖負荷試験にてインスリン分泌を確認した。組織学的にも肝内のインスリン陽性細胞を確認した。(以下に組織写真を示す)



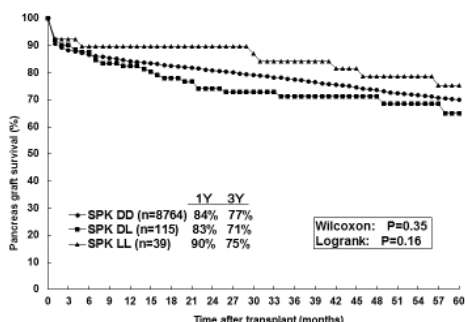
(4)糖尿病に対する膵移植の長期予後に関する検討

海外の連携施設と協力し、膵島移植にも応用可能な膵臓移植(膵腎同時移植)後の長期成績を示した。

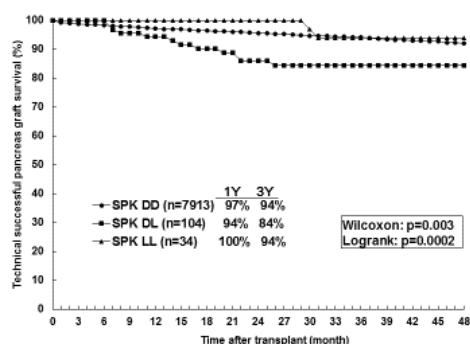
膵腎同時移植においては脳死膵腎同時移植 (SPK DD), 生体膵腎同時移植 (SPK LL), 脳死膵生体腎同時移植 (SPK DL) の 3 種類あり圧倒的に脳死膵腎同時移植が多い。しかし長期成績を示した報告はない。今回の検討で 3 年患者生存率は 3 種類とも 90% 以上と良好で差は認められなかった。



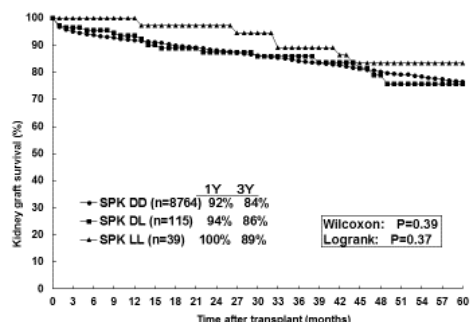
膵グラフト生着率に関しても脳死膵腎同時移植 (SPK DD), 生体膵腎同時移植 (SPK LL), 脳死膵生体腎同時移植 (SPK DL) の各群で 3 年生着率 70% 以上と良好で差は認められなかった。



手術合併症を除いた膵グラフト生着率で検討を行うと、異なるドナーから移植された脳死膵生体腎同時移植 (SPK DL) 群の生着率が相対的に低く、免疫学的な要因が生着率低下の原因と考えられた。



膵腎同時移植の腎グラフト生着は生命予後に直結するが、3 年生着率は 3 群共に 84% 以上で良好な生着率であり、差は認められなかった。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

Six-Year Graft Survival After Partial Pancreas Heterotopic

Auto-Transplantation: A Case Report.

Kobayashi T, Miura K, Ishikawa H, Soma D, Zhang Z, Yuza K, Hirose Y, Takizawa K,

Nagahashi M, Sakata J, Kameyama H, Kosugi SI, Tada T, Hirukawa H, Wakai T.
Transplant Proc. 2016 Apr;48(3):988-90.
doi: 10.1016/j.transproceed.2016.01.030.
(査読有り)

Laparoscope-assisted Hassab's operation for esophagogastric varices after living donor liver transplantation: a case report.

Kobayashi T, Miura K, Ishikawa H, Oya H, Sato Y, Minagawa M, Sakata J, Takano K, Takizawa K, Nogami H, Kosugi SI, Wakai T.
Transplant Proc. 2014 Apr;46(3):986-8.
doi: 10.1016/j.transproceed.2013.10.047.
(査読有り)

Three types of simultaneous pancreas and kidney transplantation.

Kobayashi T, Gruessner AC, Wakai T, Sutherland DE.
Transplant Proc. 2014 Apr;46(3):948-53.
doi: 10.1016/j.transproceed.2013.11.058.
(査読有り)

[学会発表](計 9 件)

Kobayashi T, Development of the autologous islet transplantation model with miniature swine, International Pancreas and Islet Transplant Association 2015, 2015.11.18, Melbourne (Australia)

Kobayashi T, Six-year graft survival after partial pancreas heterotopic auto-transplantation: a case report, The 14th congress of asian society of transplantation, 2015.8.25, Singapore (Singapore)

Kobayashi T, Successful endoscopic management for acute necrotic pancreatitis and walled-off necrosis after auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation: a case report, The 14th congress of asian society of transplantation, 2015.8.26, Singapore (Singapore)

Kobayashi T, Successful re-resection for locally recurrent retroperitoneal liposarcoma at 4 years after ex vivo tumor resection and autotransplantation of the liver a case report, The 14th congress of asian society of transplantation, 2015.8.26, Singapore (Singapore)

Kobayashi T, Feasibility of the early post-operative endoscopic retrograde cholangiography for biliary strictures after adult living donor liver

transplantation, World transplant congress 2014, 2014.7.29, San Francisco (United States)

Kobayashi T, Long-term follow-up study of biliary reconstructions and complications after adult living donor liver transplantation, World transplant congress 2014, 2014.7.29, San Francisco (United States)

Kobayashi T, Pain is not correlated with histological severity in chronic pancreatitis underwent pancreatectomy with islet autotransplantation, The 13th Congress of the Asian Society of Transplantation, 2013.9.4, Kyoto (Japan)

Kobayashi T, Laparoscope-assisted Hassab's operation for esophagogastric varices after living donor liver transplantation: a case report, The 13th Congress of the Asian Society of Transplantation, 2013.9.5, Kyoto (Japan)

Kobayashi T, Three types of simultaneous pancreas and kidney transplantation, The 13th Congress of the Asian Society of Transplantation, 2013.9.5, Kyoto (Japan)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

小林 隆 (KOBAYASHI Takashi)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号：4 0 4 6 4 0 1 0

(2)研究分担者

三浦 宏平 (MIURA Kohei)
新潟大学・医歯学総合病院・助教
研究者番号：7 0 7 3 3 6 5 8

亀山 仁史 (KAMEYAMA Hitoshi)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：4 0 6 2 6 4 2 0