

平成10年度
厚生科学研究費補助金

免疫・アレルギー等研究事業
(臓器移植部門)

研究報告書

1999. 3

「免疫・アレルギー等研究事業」臓器移植部門研究報告

【長澤班】臓器移植の基盤整備に関する臨床的研究

総括報告	主任研究者 ……長澤 俊彦	杏林大学学長・医学部 第一内科教授	57
〔テーマ1〕臓器機能を維持した臓器提供プロセスに関する研究			
1-1 臓器提供施設における臓器移植医療への 取り組みと問題点	……島崎 修次	杏林大学医学部 救急医学教授	61
1-2 移植施設・提供施設の院内感染防止対策 と施設管理システムに関する研究	……鈴木 達夫	(社)北里研究所医療 環境科学センター長・病院 研究部長	63
〔テーマ2〕臓器移植の生着率向上に関する研究			
2-1 長期移植腎の生着向上に関する研究	……大島 伸一	名古屋大学医学部 泌尿器科教授	82
2-2 臓器搬送の立場から見た保存条件に関する研究	……門田 守人	大阪大学医学部 第二外科教授	88
〔テーマ3〕臓器機能から見たドナー、レシピエントの適切な組み合わせ			
3-1 レシピエント心臓の原疾患から見たドナー選択	……松田 暉	大阪大学医学部 第一外科教授	91
3-2 生体部分肝移植、脳死提供肝移植におけるドナー、レシピエントの適切な組み合わせに関する研究	……幕内 雅敏	東京大学医学部肝胆膵 外科人工臓器移植外科 教授	92
3-3 腎移植におけるドナー、レシピエントの年齢差の問題点—小児献腎移植の現況と予後—	……高橋 公太	新潟大学医学部 泌尿器科教授	103
〔テーマ4〕レシピエントの術前、術後の管理			
4-1 肝移植レシピエントの管理に関する研究	……小俣 政男	東京大学医学部 消化器内科教授	105
4-2 心移植レシピエントの管理に関する研究	……堀 正二	大阪大学医学部 第一内科教授	108
4-3 腎移植レシピエントの管理に関する研究	……長澤 俊彦	杏林大学学長・医学部 第一内科教授	109

平成10年度免疫・アレルギー等研究事業（臓器移植部門）体制図

感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業

アレルギー部門

臓器移植部門

移植の免疫寛容に関する研究
主任研究者 野本 龍久 雄
(九州大学生体防御医学研究所教授)

テーマ1, 免疫寛容のヒトへの応用
1-1 骨髄幹細胞移植による免疫寛容のヒトへの応用に関する研究
野本龍久雄 (九州大学生体防御医学研究所 免疫学部門教授)

テーマ2, 動物モデルからヒトへの応用
2-1 骨髄幹細胞移植による免疫寛容の誘導と維持
小野江和則 (北海道大学免疫学研究所 病理学部門教授)
2-2 単クローン抗体を含む遺伝子工学の活用に関する研究
磯部光章 (信州大学第一内科助教授)
2-3 大型動物(イヌ)による免疫寛容モデルに関する研究
渡部浩二 (北里大学免疫学助教授)
2-4 肺、気管、大動脈移植における免疫寛容の特性に関する研究
安元公正 (産業医科大学第二外科教授)

テーマ3, ヒト臓器移植における免疫寛容の活用
3-1 CTLA-4を用いたT7T1特異的免疫抑制療法の開発
藤堂 省 (北海道大学第一外科教授)
3-2 生体肝移植における免疫寛容の研究
田中盛一 (京都大学大学院医学研究科 移植免疫医学教授)
3-3 胸腺内ドナー細胞移行による免疫寛容の特性に関する研究
里見 進 (東北大学第二外科教授)
3-4 ドナー骨髄細胞分割投与及びfit 3 ligantによるmicrochimerismの成立、維持と免疫寛容の心移植への応用
川合明彦 (東京女子医科大学循環器外科講師)
3-5 臓器移植におけるCMV感染症の診断・治療と免疫寛容の関わり
南嶋洋一 (宮崎医科大学微生物学教室教授)

臓器移植の基礎整備に関する臨床的研究
主任研究者 長 澤 俊 彦
(杏林大学学長、第一内科教授)

テーマ1, 臓器機能を維持した臓器提供プロセスに関する研究
1-1 臓器提供施設における諸問題に関する研究
島崎修次 (杏林大学救急医学教授)
1-2 移植施設・提供施設の院内感染防止対策と施設管理システムに関する研究
鈴木達夫 (社)北里研究所北里医環境センター長)

テーマ2, 臓器移植の生着率向上に関する研究
2-1 長期移植腎の生着率向上に関する研究
大島伸一 (名古屋大学泌尿器科教授)
2-2 臓器提供の立場から見た保存条件に関する研究
門田守人 (大阪大学第二外科教授)

テーマ3, 臓器機能から見たドナー、レシピエントの適切な組み合わせ
3-1 レシピエント心の原疾患からみたドナー選択
松田 暉 (大阪大学第一外科教授)
3-2 生体肝、脳死提供肝の移植におけるドナー、レシピエントの組み合わせ
藤内雅敏 (東京大学第二外科教授)
3-3 腎移植におけるドナー、レシピエントの年齢差の問題点
高橋公太 (新潟大学泌尿器科教授)

テーマ4, レシピエントの術前、術後の管理
4-1 肝移植レシピエントの管理に関する研究
小保政男 (東京大学第二内科教授)
4-2 心移植レシピエントの管理に関する研究
堀 正二 (大阪大学第一内科教授)
4-3 腎移植レシピエントの管理に関する研究
長澤俊彦 (杏林大学学長、第一内科教授)

造血細胞移植と免疫応答に関する研究
主任研究者 小寺 良 尚
(名古屋第一赤十字病院骨髄移植センター長)

テーマ1, 造血細胞移植の供給率の向上
1-1 造血細胞移植の供給率と成績の向上に関する研究
小寺良尚 (名古屋第一赤十字病院 骨髄移植センター長)
1-2 異人種間骨髄移植の整備と成績向上に関する研究
池田康夫 (慶応義塾大学血液内科学教授)

テーマ2, 移植抗原のDNAタイプと免疫応答
2-1 HLAのDNAタイプに関する研究
笹月健彦 (九州大学生体防御医学研究所 遺伝学部門教授)
2-2 HLA抗原以外のヒト抗原に関する研究
十字猛夫 (日本赤十字社中央血液センター長)
2-3 移植抗原とGVHD, GVLに関する研究
森島泰雄 (愛知県がんセンター病院 血液化学療法部部長)

テーマ3, 臍帯血移植
3-1 臍帯血移植に関する基礎的並びに臨床的研究
加藤俊一 (東海大学小児科助教授)
3-2 臍帯血バンクの整備に関する研究
西平浩一 (神奈川県立こども医療センター 母子保健室長)
3-3 臍帯血移植におけるHLA適合性に関する研究
原 宏 (兵庫医科大学輸血学助教授)
3-4 造血幹細胞のex vivo増殖に関する研究
中畑龍徳 (東京大学医学研究科 造血学研究室教授)

テーマ4, 同種末梢血幹細胞移植
4-1 同種末梢血幹細胞移植に関する基礎的研究
浅野茂隆 (東京大学医学研究所付属病院長)
4-2 同種末梢血幹細胞移植に関する臨床的研究
原田英根 (岡山大学第二内科教授)

臓器移植の社会資源整備に向けての研究
主任研究者 北川 定 謙
(財)食品薬品安全センター理事長)

テーマ1, 臓器移植ネットワークに関する研究
1-1 医師の教育、育成に関する研究
平賀聖悟 (社会保険三島病院長)
1-2 多臓器移植ネットワークへの対応に関する研究
寺岡 憲 (東京女子医科大学第三外科教授)
1-3 HLA検査と臓器移植ネットワークのあり方に関する研究
相原実彦 (国立佐倉病院副院長)

テーマ2, 移植の普及に関する研究
2-1 意思表示カードの普及に関する研究
雨宮 浩 (国立小児病院小児医療センター長)

テーマ3, 移植の評価に関する研究
3-1 腹部臓器移植後の追跡、評価の情報システムに関する研究
太田和夫 (太田医学研究所長)
3-2 胸部臓器移植の追跡、評価の情報システムに関する研究
小柳 仁 (東京女子医科大学附属 日本心臓血管研究所教授)

テーマ4, 組織移植に関する研究
4-1 角膜移植ネットワークに関する研究
真鍋三 (財)日本眼科銀行協会理事長)
4-2 組織移植ネットワークに関する研究
北村憲一郎 (国立循環器センター 副院長)

テーマ5, 臓器移植の法的事項に関する研究
町野 朔 (上智大学法学部教授)

テーマ6, 移植医療の社会的効果に関する研究
北川定謙 (財)食品薬品安全センター理事長)

臓器移植の基盤整備に関する 臨床的研究

研究課題 臓器移植の基盤整備に関する臨床的研究

主任研究者 長澤俊彦 杏林大学学長

研究要旨 臓器移植の基盤整備について、脳死体からの臓器提供の環境整備、臓器移植に関係する施設の感染症防御の環境整備、脳死体からの提供臓器の運搬、保存条件に関する整備、移植された臓器の長期生着率の向上、ドナー・レシピエントの適切な組み合わせの検討、レシピエントの術前・術後の管理の向上に関する臨床的研究を実施した。その結果、各項目について最終年度の研究につなげることの出来る成果を得ることができた。

研究組織

分担研究者

島崎修次 杏林大学医学部救命救急学
教授
鈴木達夫 北里研究所医療環境科学
センター長
大島伸一 名古屋大学医学部泌尿器科
教授
門田守人 大阪大学医学部第二外科教授
松田 暉 大阪大学医学部第一外科教授
幕内雅敏 東京大学医学部臓器病態
外科学教授
高橋公太 新潟大学医学部泌尿器科教授
小俣政男 東京大学医学部器官病態
内科学教授
堀 正二 大阪大学医学部第一内科教授
長澤俊彦 杏林大学医学部第一内科教授

A. 研究目的

我が国における脳死体からの臓器移植を積極的に推進するためには、臓器提供施設における脳死体からの臓器提供の推進、移植医療のすべての過程における感染症防止対策の徹底、脳死体から提供された臓器保存の向上、長期生着率の向上、ドナー・レシピエントの適切な組み合わせの選定、移植後の適切な管理など、現時点において最高の医療技術水準を確率する必要がある。本研究は、このような立場から脳死体からの移植の普及を念頭において腎、心、肝移

植を中心に臨床的に臓器移植の基盤整備に関する研究を実施することを目的とした。

B. 研究方法

昨年度と同じ

C. 研究成果

1) 臓器機能を維持した臓器提供過程に関する研究：島崎は、臓器移植法施行後1年間に脳死と判定された135例について、62例で脳死判定を施行し、14例で臓器提供に関する家族の了解を得たが、ドナーカード所有者はなく、臓器提供には至らなかった事実を報告し、さらなるドナーカード普及の重要性を報告した。さらに、臓器提供協力353施設に臓器移植への取組みに関する現状を知るためのアンケート調査を実施した(回収率60%)。臓器提供を積極的に支持した施設は43%、積極的な反対は1.5%であった。しかし、一方ではマスコミの過度の報道についての批判、移植医側からのコミュニケーションの不足を指摘する施設もあった(平成11年2月26日、公開シンポジウム発表)。鈴木は、移植医療に関する5施設について、施設内の各部署の院内感染について、昨年に継続して環境調査を実施した。その結果、院内感染防止対策委員会の活動が不十分、医療従事者(特に医師)の手洗い励行意識が不足している施設のあること、准清潔区域で依然としてMRSA、

MSSA、緑膿菌の汚染率が高いことなどを示した。この調査データに基づいて移植実施施設の病院感染対策と施設管理システムの基準ガイドを提唱した。

2) 臓器移植の生着率向上に関する研究：大島は、10年以上の移植腎生着例は5年以下の生着例に比べてリンパ球表面のCD4(+) CD28(-)T細胞の増加が著しいこと、5年以上生着例では末梢血リンパ球のアロ抗原に対するリンパ球混合培養(MLC)反応が低下していること、晩期拒絶反応を繰り返すことによって多くの例で慢性拒絶反応が進行して移植腎機能の廃絶に至ること、さらにC型肝炎ウイルス感染腎移植患者でミゾリピン併用免疫抑制療法を行った例の中にウイルスの増殖が抑制された症例がみられたことを報告した。門田は、全都道府県から脳死肝移植認定2施設(京都大学、信州大学)までの臓器輸送に必要な所要時間を算定し、この2施設に移植手術施行を限定することは、移植に至るまでの臓器保存に無理を生じる場合が少なくないことを示した。さらに、動物実験でステロイド剤が虚血再灌流障害を抑制すること、好中球プロテアーゼ阻害剤が肝低温保存障害を抑制すること、抗酸化剤など9種類の薬剤が肝温阻血再灌流障害を抑制する可能性のあることを示した。

3) 臓器機能から見たドナー・レシピエントの適切な組み合わせに関する研究：松田は米国における小児心臓移植の経験から、レシピエントの肺高血圧の存在により移植心不全に陥る例は1歳以上に優位に多く、すべて先天性心疾患患児であったことを示し、移植後肺高血圧の予想される症例には、大きなサイズの虚血時間の短いドナー心を選択することが望ましいことを提唱した。幕内は、生体部分肝移植で、ドナー年齢が60歳までの範囲では黄疸の推移からみたグラフト肝機能には年齢による差異を認めなかったことを示した。しかし、移植後GOT値の

低下には年齢の高いドナーのほうが回復に時間を要した。また、20歳代後半から40歳代前半の肝移植希望者では、適当なドナーが得られないために生体部分肝移植に至らない症例が多いことも示した。高橋は、腎移植について、過去4年9カ月間に実施された15歳以下の小児ドナー30名(39腎)について、種々の角度から分析し、レシピエントの年齢が高い例で腎機能廃絶が多く見られたことを示し、ドナーの腎重量とレシピエントの年齢・体重などを考慮して、レシピエントを選択することが重要なことを強調した。

4) レシピエントの術前・術後管理に関する研究：小俣は、原発性胆汁性肝硬変と劇症肝炎などの重症急性肝不全を肝移植の候補として予後予測モデルを作成して、全国規模の前向き研究を実施中である。また、レシピエントのB型肝炎ウイルス再感染の予防に有用なlamivudinの耐性株に対する新しい逆転写酵素阻害薬による抗ウイルス療法をin vitro感染系を用いて検討し、adefovir及びlobucavirが有効であることを見出し、臨床応用可能であることを示した。堀は、心移植待機患者において、抗不整脈剤単独投与は生命予後に逆効果があり、β遮断薬の投与が生命予後を改善しうることを示した。長澤は、腎移植待機中の透析症例に対する腎移植待機手帳を作成し、移植医、移植コーディネーターから極めて有用との評価を得た。また、移植された腎のプロトコール生検の電顕的検索から傍尿細管毛細血管基底膜病変の出現が、慢性拒絶反応の進行との予後の予測に有用なこと、長期生着移植腎の病理所見で高齢者からの移植腎は若年者のそれに比べて、動脈硬化性病変と移植腎特有の病変が高率に認められることを示した。

D. 考察

10名の研究者が夫々有力な研究協力者のサポートを得て、我が国における、特に脳死下の臓器移植が円滑に行われることを主眼において2年目の臓器移植の基盤整備の臨床的研究を行った。平成9年10月に臓器移植法案が成立してから初めて平成11年3月に脳死体からの臓器提供の第一例が出たことからわかるように、我が国で脳死体からの臓器提供が少ない理由の一つに、臓器提供施設における脳死した患者からの臓器提供を積極的に、しかも円滑に進めるための環境設定が急務である。島崎の行った臓器提供施設の全国的なアンケート調査の成績では、提供施設には倫理委員会や脳死判定委員会が約半数の施設で設けられており、かつ約50%の施設で臓器提供に積極的賛成の意見が出ている。このことは、さらに提供施設における基盤整備を進めれば、脳死体からの臓器提供が増加する可能性のあることを示唆している。このためには、ドナーカードのさらなる普及の必要性はもちろんであるが、臓器を提供する側と移植する側の医師のさらなるコミュニケーションと相互の信頼の増加、脳死と判定された後の提供施設における移植コーディネーターの役割の徹底化、患者家族のプライバシー保護と情報公開とのバランスなど、早急に解決すべき問題が残されている。感染症対策は、移植医療における大きな問題である。鈴木らの調査によると、臓器提供施設、移植手術施設、移植後患者の管理施設のいずれにもMRSAなどの細菌汚染のあることが指摘されている。移植医療に焦点をしばった院内感染防止対策と感染管理システムの確立が、来年度に課せられた課題である。脳死体から摘出された臓器が移植施設に届けられるまでの輸送時間は、移植された臓器の生着率を左右する重要な課題である。3月の脳死体からの摘出臓器運搬は公的機関と民間の協力によってすべて許容時間内に輸送され

たが、門田らが肝移植について移植施設として認定されている2施設に全国から臓器を運搬するに要する時間及び臓器移植ネットワークに登録されている50名のレシピエントが移植施設に到着するまでの最短時間の算出に関する研究は、今後の移植医療について大きな問題を提起した。つまり、心臓と肝臓の脳死体からの移植を夫々2施設に限定しているということは、臓器輸送の面から問題があるということである。この障害を克服するためには、一方では摘出臓器のviabilityを維持した保存時間を延長させる方法の確立も急務である。門田らは、in vitroの系でステロイドを始めとする種々の薬理作用を持つ薬剤が保存時間の延長に有効であることを明らかにした。これらの薬剤の臨床応用が可能であるか否かの治験が開始されることが期待される。臓器移植の成功には、免疫寛容の誘導が重要である。大島らは、腎移植の長期生着例ではCD4陽性、CD28陰性のリンパ球が増加している事実とリンパ球アロ抗原に対するMLC反応が低下していることを確認した。これらの事実に基づいた免疫寛容の導入治療の開発が望まれる。一方、移植腎の慢性拒絶反応の進行には晩期急性拒絶反応の繰り返しが関係すること(大島ら)、慢性拒絶反応の早期診断には移植腎の電顕的観察で傍尿細管毛細血管基底膜の病変を見つけることが重要なこと(長澤ら)が明らかにされた。これらの事実に着目して臨床的に対処すれば移植腎の生着率向上につながるであろう。高橋らは、小児ドナーから提供された39腎について臨床的追跡を観察して、レシピエントの年齢が高いと生着率の悪いことを示し、小児腎は小児に移植が望ましいとの主張を裏付けた。腎移植に関しては、移植待機手帳が完成し、移植医と移植コーディネーターから、その有用性について高い評価を得た。今後透析医の協力を得て、この手帳が全国

的に広く活用されることが期待される。心移植については、待機患者では β 遮断薬の投与が有用であること(堀ら)、レシピエントの肺高血圧の存在は、特に1歳以上の先天性心疾患患児で移植後心不全を来す危険性が高いので、大きなサイズの虚血時間の短いドナー心を選択することが望ましい(松田ら)が示された。肝移植については、幕内らは生体部分肝移植で年齢と脂肪肝のレシピエントの肝機能に与える影響が検討された。生体肝移植では、60歳までのドナーでは年齢は肝機能に影響を与えないことが示された。また、生体肝移植ではドナーの脂肪肝は軽いか、また移植前にドナーの摂生により脂肪肝はエコー上消失したりして、肝機能に影響を与えることはなかった。また、生体肝移植を希望する20-40%のレシピエントは適当なドナーが見つからず移植を受けられない者が多かった。これは、この年代のレシピエントの両親は60歳以上、子供は小児、兄弟は家族を持っているなど、近親者がドナーになりにくいことが原因と考えられる。このためにも、脳死体からの肝移植の推進が望まれる。一方、我が国では肝移植の適応となる肝疾患の原因の多くがウィルス性であることもあって、移植肝の肝炎ウィルス再感染の防止対策が重要である。B型肝炎ウィルス感染肝移植レシピエントに対して、逆転写酵素阻害薬であるlamivudineがB型肝炎ウィルスの再感染防止に有効であることがすでに報告されているが、最近lamivudine耐性ウィルスが出現してきた。小俣らは、この耐性ウィルスに対する抗ウィルス薬の開発を行い、in vitroの系で2種類の薬剤の有効性を見出した。これらの薬剤の臨床応用が期待される。脳死体からの心・肝移植については、今年3月に我が国で第1例が実施されたので、多角度からのその詳細な分析が今後の我が国の脳死体からの臓器移植の進展に大きく貢献するものと思わ

れる。

E. 結論

四つの異なる角度から、臓器移植の基盤整備に関する第2年目の臨床研究を行った。その結果、すべての面で来期の最終年度の研究に向けてつながりのある成果をあげることができた。

研究課題 臓器提供施設における臓器移植医療への取組みと問題点

分担研究者 島崎修次 (杏林大学医学部救急医学教授)

研究協力者 田中秀治 (杏林大学医学部救急医学講師)

研究要旨 臓器移植法施行後12カ月間で脳死と判断された135例の患者を移植マニュアルに従って検査治療した。この結果、脳死下臓器提供は一例もなかったものの、我々救急施設が移植医療の重要性を理解し積極的に取り組むことで9例の臓器組織提供を得ることができた。まず意思表示カード普及は急務である。加えてわれわれ救急施設が積極的に移植医療に参加できる行政側の支援体制作りが急務である。

A.研究目的:平成9年10月16日から臓器移植法が施行された。しかしながら一年を過ぎた現在も一例も脳死下臓器移植は行われていない。この原因として意思表示カードが十分普及されていないこと、移植医療への受け入れが十分でないこと、臓器移植コーディネーターの数が十分でないこと、そして提供施設側での準備が十分でないことがあげられる。とくに臓器提供施設での移植医療への準備はもっとも重要な部分であるが、各施設の任意の対応に任されているのが現状である。この点を勘案し、当救命救急センターではかねてより脳死体からの臓器移植に備え、正確な脳死判定の施行、移植マニュアルの整備、コーディネーターとの連携確率、警察との連携など、実際の臓器移植を念頭に準備を進めてきた。本研究では臓器移植法施行後12カ月間で脳死と判断された135例の患者をこのマニュアルに従って検査治療した結果を報告し、臓器提供施設としてあるべき方法を検討する。

B.研究方法

対象は平成9年10月16日から平成10年10月16日までの12カ月間に当高度救命センターに搬送された937例の患者のうち、いわゆる臨床的脳死(無呼吸テストを除く5項目)と診断された135名である。135例を当院の臓器移植マニュアルにしたがって検査治療をおこない、その問題点を調べた。

C.結果

135例の内、無呼吸テストをふくむ脳死判定を2回完全に行いえたものが、62例である。呼吸状態の悪化や、血圧低下などVital

signが悪く、脳死判定が行い得なかったものが73例を占めた。脳死判定をしえた62例に臓器移植の意志を確認したが、いずれも文章による意志表示はなかった(表1)。この時点で80%の家族が、脳死という病態が不可逆的な生体の死である事を理解し、30%の家族が臓器/組織提供をしてもよいと考えていた。また62例のうち、感染症や年齢(14歳以下、70歳以上)などでポテンシャルドナーとして考えられたのは27例で、14例が臓器移植コーディネーターとの面会を受入れた。このうち9名から死体腎、角膜、皮膚のいわゆる組織の提供をうけた。

D.考察

臓器移植法成立以後、2つの死が存在し、救急医が脳死患者に対しいかに対処すべきか混乱を生じている。できる限りの治療のち脳死に落ちいった場合、多くの救急医は敗北感を感じるが、逆にこの時点で、臓器を提供しようとする本人の篤志をいかに救急医には可能であり、唯一その事をできる立場にある(図1)。今回我々のアプローチによって判明したことは脳死の告知の後に30%近くの家族が臓器の提供を行なってもよいと考えていた。しかし一人として意思表示カードを持っておらず、生前の意思を書面としても残していなかった。多くの人は日常生活のなかでその意志を肉親に語っていたにすぎない。したがって現法律下では臓器移植は行なえないが、もし家族の付度で臓器移植を可能とする法となれば少なくとも5例の心肝移植が行い得たと考える。この点については早期の法改正とカードの普及が必須であると思われる。

E. 結語：救急施設が移植医療の重要性を理解し積極的に取り組むことで多少ではあるが多臓器にわたる臓器組織提供を得ることができた。一般人のなかにも臓器、組織の移植に関して理解を示す人が増えてきた反面、意思表示カードが普及されていないため、結局臓器提供は一例もなかった。脳死体からの臓器移植を増やすためにも、救急施設での積極的な取組みと意思表示カード普及は急務である。加えてわれわれ救急施設が積極的に移植医療を推進していきけるような、行政側の支援体制作りが急務と考えている。

F. 学会発表

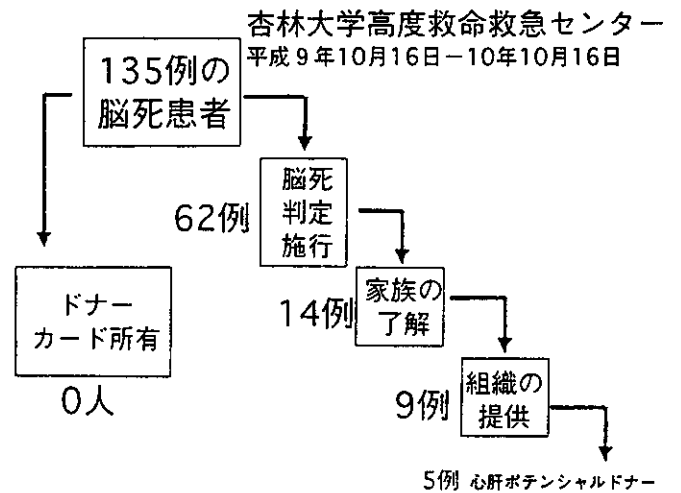
田中秀治、徳永尊彦，和田貴子，島崎修次：当高度救命救急センターにおける臓器移植医療への取組み—ドナー提供施設としての在り方—。第1回日本臨床救急医学会総会，倉敷，平成10年6月1日。

徳永尊彦，田中秀治，和田貴子，島崎修次：ドナー提供施設の臓器移植への取組—杏林大学高度救命救急センターでの経験—第23回日本外科系連合学会学術集会，熊本，平成10年6月6日。

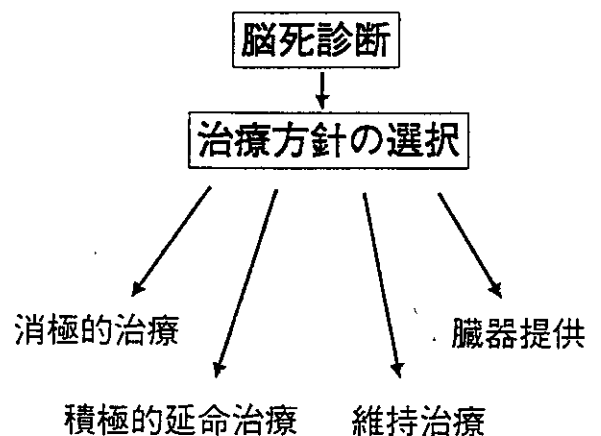
田中秀治，徳永尊彦，和田貴子，島崎修次：臓器移植法成立後の当救命救急センターにおける脳死判定の現状。第11回脳死・脳蘇生研究会，東京，平成10年6月19日。

吉沢美枝，尾造由美子，古畑敏子，田中秀治，島崎修次：臓器移植法成立前後での検査技師業務量の変化。第11回脳死・脳蘇生研究会，東京，平成10年6月19日。

田中秀治，徳永尊彦，和田貴子，島崎修次：当高度救命救急センターにおける臓器移植医療へのとりくみ—ドナー提供施設としての在り方—。第26回日本救急医学会総会，高松，平成10年11月12日。



脳死患者の家族に対する説明方法



救急医の役割

脳死患者に際して唯一説明できる立場

患者家族に臓器を提供する権利がある事を説明できる。

しかしこの立場にいたることが十分理解されていないのが現状

救急医の協力しやすい体制づくりが第二の課題

研究課題 : 移植施設・提供施設の院内感染防止対策と施設管理システムに関する研究

1. 移植実施施設の病院感染対策と施設管理システムに関する
ガイドライン (案)

分担研究者 : 鈴木達夫 社団法人 北里研究所
医療環境科学センター長・病院研究部部长

研究協力者 : 白倉良太 大阪大学医学部附属パイオメディカル教育研究センター
臓器移植部門 臓器移植学研究部教授

高原史郎 大阪大学医学部泌尿器科学助教授

土屋香代子 官城大学看護学部助教授

北里院内感染対策協議会

研究要旨 臓器移植実施施設、臓器提供施設、移植後患者管理施設について、我々が開発した微生物モニタリングシステムを用いて5施設の継続的定点環境調査を行った。MRSA、MSSA、緑膿菌の汚染状況は、前年度と同様、ナースステーション、外来受付、廊下、待合室、一般病室、診療室などの準清潔区域での陽性率は高く、また手術室の手洗い水の汚染、各施設の水回りからの緑膿菌の検出も見られた。医療機関によっては、アンケート調査からもMRSA等院内感染対策委員会の活動が不十分であること、医療従事者（特に医師）の手洗い励行意識が不足していること等が判明した。また、我が国においては、臓器移植医療機関においても国レベルの感染防止に関するガイドラインはない。各施設が独自の感染防止対策マニュアルを作成しているが現状調査結果では十分に活用されていない。

我々は臓器移植施設の調査データにもとづき、移植実施施設が移植医療を実施するときの感染対策とその管理システムに関して満たしていなければならない基準ガイドライン (案) の作成を行ったので報告する。

A 研究目的

臓器移植患者を感染からどのように防御するか、院内感染をはじめ感染事故を最小限に抑えるため、感染源対策、感染経路対策、感染性集団対策について臓器移植実施施設、臓器提供施設、移植後患者管理施設

の現状について、我々が開発した微生物モニタリングシステムを用いてMRSA、MSSA、緑膿菌等の汚染状況を調査した。その結果にもとづき、臓器移植実施施設が移植医療を実施するとき、感染症対策と

その管理システムに関して必要かつ満たしていなければならない基準を示す「移植実施施設の病院感染対策と施設管理システムに関するガイドライン」(案)を作成することである。

B. 研究方法

「臓器移植実施施設の病院感染対策と施設管理システムに関するガイドライン」(案)

I. 概 論

1. 施設、設備等

移植医療における感染症対策という観点からみて、実施施設が建築学的構造上備えておかなければならない要件として絶対的条件はないと考える。設備としては管理体制を含めてクリアーしておかなければならない一定の水準がある。

(1) クリーンルーム

骨髄移植を実施する場合に専用の無菌病棟、バイオクリーン病室(空気洗浄度がクラス100)が望まれるが、ベットアイソレーターを使ってベット上のみクラス100に維持して実施可能である。臓器移植の場合はバイオクリーン病室を必ずしも必要としない。外国の例をみると前室のある個室があればベターだが、専用の個室を定めている程度である。免疫抑制剤抵抗性の拒絶反応の治療をする場合にクリーンルーム(クラス1万以下)があると感染症の合併を少なくすることができるので、できれば1~2室クリーンルームを設置しているのが望ましい。この場合もベットアイソレーターで対処は可能である。ここにいうクリーンルームは、医療保険・診療報酬点数表にある無菌治療室に相当する。一般の病棟内にクリーンルームを設置する場合、構造上は前室を持つことが望ましい。

(2) 医療保険で規定する無菌治療室管理
空気清浄度がクラス1万以下で滅菌水の

供給が常時可能である等の要件を満たす病室において、医師等の立ち入り、物資の供給等の際にも無菌状態が保たれるように管理することとある。看護体制として新看護または基準看護を行っていること、自家発電装置を有していることも条件となっている。

(3) 感染症治療室

病院感染症の対策として感染症治療室があることが望ましいが、構造上規定通りの感染症治療室は我が国ではあまり普及していない。臓器移植は不可欠ではない。

感染症治療室は病室と前室を持つこと。病室および前室は陰圧に保つことができ、前室が最も低圧に保たれること。前室を陰圧に保つダクトは他の系統から独立していて、排出口に至るまでに除菌のためのフィルターを有すること。トイレおよび洗面台を内蔵し、汚物処理が室内で可能であること。できれば浴室またはシャワー室を内に持つこと。必要に応じてカウンテクニクを実施できること。

(4) 院内感染防止対策加算

施設として標記加算が可能な施設基準を満たしていることは必要であろう。

(5) 感染症に関する検査設備

移植実施施設としては起炎菌の検索、感受性テストおよび画像検査が常時可能であることが必要である。一般に行われている細菌、真菌、ウイルス、原虫の検査以外に別表1にあげる感染源の検索体制を整えておく(必ずしも施設内で検査できるとは限らないが、外注等ルートを確保する)必要がある。

2. 清潔度の維持・管理

(1) 移植後のクリーン度の目安

移植後、退院までの患者の環境をどの程度クリーンにしておくべきか、どのような管理システムでそれが達成できるかは移植

臓器によって異なる。骨髄移植が高度の清潔度を必要とすることは当然だが、臓器移植の場合あえて順位をつけると肺（心肺）、心、肝、脾、腎の順であろう。

表2に心臓の場合の標準的な基準例を示す。

(2) 清掃

特に移植実施施設として特別な清掃の基準はない。

クリーンルーム内については

- ・床掃除は汚れるたびに汚染者（医師、看護婦）がオスバンで清拭。
- ・定期的掃除は1～3回/日、クリーン度にあわせて行う。

(3) 消毒

クリーンルームの消毒は

- ・部屋：使用前にオゾン薫蒸。（24時間薫蒸後、数時間して匂いの消えるのを待って使用）
- ・棚：オスバンで清拭
- ・呼吸管理関連機器、機材：
人工呼吸器：ホスクリンで消毒（25分）、不可の場合はオスバンで清拭（消毒日時を確認）
フィルター、蛇腹はディスポを使用
加湿器は使用しない
ジャクソンシース ガス滅菌
吸引セット ディスポ、吸引ピンは毎日交換
中央配管接続部の加湿器は滅菌したものを毎日交換
自動注入ポンプ：アルコール消毒
交換台：専用台を設置（入室前にアルコールで清拭）

(4) クリーンルームの清潔度維持

移植患者を収容中の注意については患者の状態、施設の事情によるが、前述のクリーン度Ⅰ～Ⅲ度の場合は米国CDCのStandard Precautionsの実行で良いと考える。

Ⅳ度以上では、以下のような点を考慮する必要がある。

- ・薬品の混合について：原則としてクリーンルーム内で行う。
- ・薬品棚の内容：緊急薬品及びその日に使う予定のものだけとする。
- ・食事の滅菌

Ⅲ、Ⅳ度：電子レンジを室内に設置し、できるものは加熱する。

Ⅴ度：滅菌食をさらに電子レンジで加熱する。

- ・患者の衣類：滅菌の必要はないが新しいものとする。必要時は紫外線ロッカーに入れて滅菌する。
- ・トイレ：クリーンルーム専用のポータブル機器と紙を使用。
- ・体重測定：クリーンルーム専用のヘルスメーターを用いる。
- ・入室者の履物：クリーンルーム用のスリッパにはきかえる。
- ・入室者のガウン

Ⅲ度：毎朝、ディスポの清潔ガウンを用意する。（原則として5枚以上は出さない）

Ⅳ度：毎朝、ディスポの清潔ガウンを用意する。（同上）

使用後は紫外線ロッカーに吊りさげておく。

Ⅴ度：その都度清潔ガウンを用いる。

- ・入室制限

Ⅲ、Ⅳ度：医療スタッフも同時には最高5人まで、家族は同時に2人まで計4人、一回10分。

Ⅴ度：医療スタッフも原則として2人まで。家族は面会禁止。

但し、室外との会話用に電話機を設置する。

- ・手洗い

入室時ガウンに着替えて水洗後、アルコールまたは強酸水による手洗い

を励行する。

V度は手袋を着用する。

- ・レントゲン撮影、エコー
風下からベッドにちかづくことを原則とする。轍の跡はオスパンで消毒する。
出来れば専用ポータブル装置を設置。カバーをかけておく。
V度ではカセットは滅菌した覆布につつんで使用する。
- ・TV（消毒、リモコンつき）、ラジオ、新聞、雑誌等の持ち込み
Ⅲ、Ⅳ度：不潔、又は他の病室経由でなければ許可する。
V度：原則として禁止
- ・食物の持ち込み
Ⅲ、Ⅳ度：case by case（常識的な範囲内で）
V度：原則として禁止
- ・ネプライザー、インスピロンは原則として使用しない。
O₂カニューラ、流量計中のO₂清浄器を使う。

3. モニタリング

移植医療を実施する施設においては、院内感染事故の発生を最小限に抑える努力が必要である。基本的には感染源対策、感染経路対策、感受性集団対策につきるが、院内環境の把握、検証とそれに基づく管理システムの構築が必要である。施設内の、特に移植患者の導線を考慮した環境調査としての定期的モニタリングを実施することが重要である。地域、医療サイズ、病院の役割等施設差があるし、予算を伴うものなので、モニタリング計画は標準化は困難だが、次章の調査結果等を参考に各施設に適した計画を提示し、実行するべきであろう。

(1) モニタリングの対象

- 1) 手術部（手術室、前室、手洗い、

器材室、ナースステーション、ホールなど）

2) ICU

- 3) 病棟（病室、廊下、ナースステーション、ロビー、トイレ、洗面所、汚物処理室など）

(2) 調査内容、項目

1) 拭き取り検査

緑膿菌、MSSA、MRSAを汚染指標菌とする

2) 空気環境検査

浮遊粒子数、浮遊細菌数、室内温度&湿度、室温差圧、風景

3) 水質検査（微生物検査）

手洗い水を中心に一般生菌数、緑膿菌、大腸菌群

(3) 検査方法

①汚染指標菌検出 一次スクリーニング調査のためのモニタリングキットは、検出感度及び精度を考慮し、拭き取り法を基本とした。

a) 付着菌の採取方法

・2mlの生理食塩水を浸した滅菌拭き取りプースで付着細菌採取箇所（10cm×10cm枠内）を滅菌ピンセットを用いて強く拭き取り、菌を採取した。

・拭き取ったプースを黄色ブドウ球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌及び緑膿菌が選択的に増殖できる培地の入った容器に入れ36℃にして20時間培養し、検査原材料とした。

b) 指標菌の培養

・微生物分離・同定マニュアル（SOP-9）に基づいて行った。（表-3）

②浮遊細菌数測定 MGサンプラーにハートインフュージョン寒天培地（15cmφ）をセットし28.3L/minの吸引量で15分間室内空気を吸引した。

吸引後の寒天培地を37℃、48時間培養後、発育したコロニー数から1ft³当た

りの細菌数を算定した。

③浮遊粒子数

微粒子計測器 LASER PARTICLE COUNTER TF-500 (日本カノマックス) を用い、1分間室内空気を吸引し、空気1ft³の0.3、0.5、1.0、3.0、5.0μmの粒子を測定した。

④水質試験 (微生物検査)

手術場手洗い装置、ICU手洗い水等から1000mlの水を採取し、0.45μmのフィルターを通し、一般生菌数を測定した。また、各分離培地を用いて、緑膿菌、大腸菌群、MSSA、真菌の有無を調べた。

(4) 評価方法

①微生物の検出状況を点数化し、加点方式による評価とした。

緑膿菌検出	1点
黄色ブドウ球菌検出	2点
MRSA検出	3点
緑膿菌+黄色ブドウ球菌検出	3点
緑膿菌+MRSA検出	4点
黄色ブドウ球菌+MRSA検出	5点
緑膿菌+黄色ブドウ球菌+MRSA検出	6点

②各調査場所の評価

評点 0	: 良好 (特に問題なし)
1, 2	: 軽度の注意 (関連部所の消毒等)
3~6	: 要注意地点

③総合評価

各調査場所の評点を総合し、汚染度を3段階に分数し評価する。

評価段階

評価 A	: 汚染は少ない
B	: 一般区域 (清潔区域を除く) で軽度の汚染が見られる
C	: 清潔区域も汚染されている

④空気環境検査に関する評価

日本病院設備協会規格HEAS-02 (1

989年) に基づいて本検査を評価した。

4. ターゲットサベイランス

米国と英国では、全ての入院患者を対象とした全病的サベイランスは実施が困難、効率的が悪いという理由で否定されており、ターゲットを定めたサベイランスを推奨している。器具関連院内感染症の発生率調査などが一般的である。移植実施施設の場合、移植後の肺感染症等をターゲットとするサベイランスを今後導入する必要があるであろう。

5. 病院感染対策活動

(1) 感染症対策のための委員会/組織

施設によって呼称は異なるが、防疫対策委員会、院内感染防止対策委員会といった委員会が我が国でも多くの施設で設置されている。院内感染防止対策加算を申請するためには、病院長直属のMRSA感染症対策委員会が設置されていなければならない。委員会であるから、院内感染防止の対策案を立案し、審議・決定する目的で組織されている場合もあるが、表4の様な業務を担っている委員会も多い。後者の場合は米国や英国の病院に設置が義務づけられているICT (infection control team、和名では感染症対策部?) に近い。移植医療を実施する施設は業務を伴う委員会組織またはICT的組織を持つ必要があるであろう。

(2) ICTの活動と権限

イギリス厚生省の定義ではICTは次の様な権限を持つ。

- 1) 24時間体制で感染対策に関して医療上、看護上の決定をする
- 2) あらゆる段層の職員にアドバイスを与える
- 3) 職員教育
- 4) サベイランスに対する責任を有する

5) 環境衛生、機器購入、病院建築に関して発言権をもつ

我が国と米国、英国では感染対策の歴史的背景が異なるので、全てそのまま模倣することはできないが、universal precaution, standard precaution の実践と I C T の設置くらいは施設標準として必要と考える。

II. 調査結果

(1) 調査対象

臓器移植実施施設 2 施設、臓器提供施設 1 施設、移植後患者管理施設 2 施設について、環境モニタリングを実施した。高度清潔区域、清潔区域 A、清潔区域 B、準清潔区域、一般区域、汚染拡散防止区域、汚染区域の各区域に属する部署、附属品について 1 施設平均 500 ポイントの拭き取り検査をするとともに空気環境検査、水質検査(微生物検査)を行った。

(2) 指定施設のモニタリング検査結果
5 施設における M R S A、M S S A、緑膿菌の検出については、共通して清潔区域の手術部一般区域、I C U、病棟ナーステーションの数%検出された。また汚物処理室、トイレから高率に M R S A、緑膿菌が検出された。

臓器移植施設においては、手術室の空調機排気口、更衣室、乗り換えホールの床面等から、M R S A が検出されており、クリーン側への菌の持ち込み、拡散の可能性を含んでいる。また、人の動線の交叉する場所であり、常に清潔を維持管理することが必要である。

I C U は比較的清潔に保たれているが、空調機排出口から M R S A が検出されており、拡散等の可能性を含んでいる。

病棟はトイレ、廊下床面、汚物処理室、ナーステーションから M R S A が高率に

検出された。このことは、早急に院内感染対策マニュアルを遵守し、清掃・消毒等により、定期的除菌対策が必要である。(表-5)(グラフ-1)

空気環境試験結果については各施設ともに手術室は全体的に浮遊粒子数は基準値に、保持されていた。また浮遊細菌数は少なかった。温度、差圧については全体的に低めであり、湿度コントロールが必要であった。

水質試験(微生物検査)では、手術室、I C U、特殊救急部 I C U 領域ともに手洗い水は陰性であった。しかし、拭き取り調査では水まわり周辺から緑膿菌が検出されており、清潔維持が必要と考えられた。

医療従事者の現場における手指微生物検査に関しては、消毒前、消毒直後、処置後の 3 条件で、全て陰性であった。一般細菌では消毒前は多数の菌数がみれたが、消毒後は減少していた。

今回調査したら 5 施設中 3 施設は 3 年間の定点調査をしている。3 年間の指標菌検出率推移を検討すると、緑膿菌については数%検出されている。M S S A は年数とともに増加傾向がみられた。M R S A は数%から 10 数%と調査年度によって変化がみられた。(グラフ-6)

(3) 考察

臓器移植を実施するにはどのような施設が安全か、ふさわしいかの基準を「院内感染」という指標で検討し、汚染度が許容限界以下に封じ込められていることを経常的に保障するモニタリングシステムを構築すること。一方では科学的データに基づく許容限界を設定し、「臓器移植実施施設の病院感染対策と施設管理システムに関するガイドライン」(案)を提案することを試みた。

院内感染はその成立に関与する物・人、

環境の要因が重要である。と同時に、対策としてそれらに関する専門家にの協力が必要である。そのために、我々は、現状での医療施設での汚染度を把握し、問題点を抽出することが重要であり、各医療機関の協力により、北里院内感染対策協議会を協力ののもと、ガイドライン作成のための調査を実施し、その結果にもとづき、管理システムの基準案作成を行った。

今回調査した臓器移植施設は、清潔区域でも汚染が見られ、院内感染対策委員会活動が十分に機能されていないことが明らかになった。ナースステーションや廊下などの準清潔区域でのMRS Aの検出率が高いこと、年時的にも指標菌の増加傾向が示された。臓器移植を行う施設としては、臓器移植患者を感染からどのように防御するか、院内感染をはじめ感染事故を最小限に抑えるための感染対策とその管理システムに関して必要かつ満たしていなければならない基準案を示した。

Ⅲ. 研究発表

1) 学会発表

日本臨床環境医学会

1998年6月11日～12日

- ・院内感染防止におけるアルコール製剤の役割
- ・日本臨床環境医学会会誌(1998) 第7巻第2号PP124

- ・移植施設・提供施設の院内感染防止対策と施設管理システムに関する研究
- ・日本臨床環境医学会会誌(1998) 第7巻第2号PP124

表 1 移植に関する感染源検索

感 染 源	測 定 物	測 定 法
CMV	IgG、IgG 抗体	酵素免疫/免疫蛍光抗体間接法
	early antigen	免疫染色
	DNA	PCR
	mRNA	NASBA
	mRNA (再燃時)	in situ hybridization
EBV	IgG、IgG 抗体	免疫蛍光抗体間接法
	early antigen	
	DNA	PCR
	mRNA	in situ hybridization
アデノウイルス type II		EIA
パルボウイルス	DNA	PCR
HHV-6	DNA	PCR
RSV	ウイルス蛋白F	
カンジダ	抗原	
	エンドトキシン	
	β -D-グルカン	
アスペルギルス	抗体	ELISA
	抗原 galactomannan	Pastorex latex agglutination test
クリプトコッカス	ネオフォルマン抗体	ELISA
	抗原 capsular polysaccharide	Pastorex latex agglutination test
レジオネラ	DNA	PCR
ニューモチスチス・カリニ	DNA	PCR
	菌体成分	免疫組織染色

表 2 移植患者の要するクリーン度

クリーン度*	I 度	II 度	III 度	IV 度	V 度
収容場所	病室	病室	クリーンルーム	クリーンルーム	クリーンルーム
一般入室制限	無	有	有	有	有
家族面会制限*	無	無	1 回/日	1 回/日	不可
医療従事者制限	無	無	無	有	有
看護体制（観察）	定時	定時	定時	定時	定時
胸部レ線	外来	外来	病撮	病撮	無
靴履替、帽子	無	無	有	有	有
ガウン**	無	無	着用	着用	着用
マスク	着用	着用	着用	着用	着用
手洗***	有	有	有	有	有
外出時マスク	着用	着用	—	—	—
トイレ	室外	室外	室内	室内	室内
シャワー	可	可	不可	不可	不可

クリーン度 I 度：外来通院中の移植患者の再入院時
 II 度：術後退院前の安定期、外来通院中に感染症疑いにて入院する時
 III 度：一般病棟（ICU から転棟の翌日以降）
 IV 度：ICU 入室中、および急性拒絶反応時
 V 度：重傷の急性拒絶反応のとき

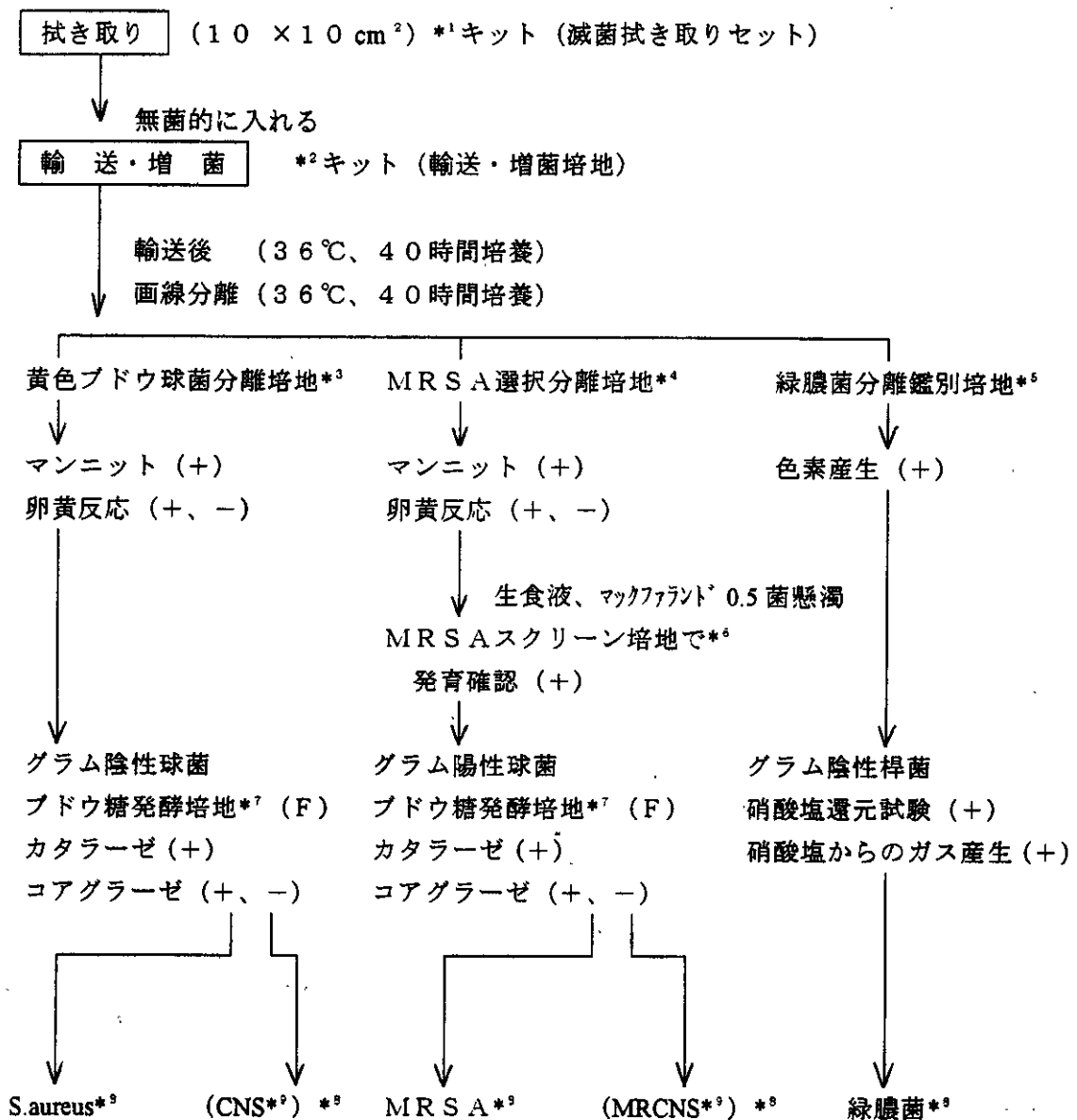
* 面会：一度に 2 人までとする。

** ガウン：IV 度の場合は使い捨ての清潔ガウンを着用する。いずれも毎朝新しいものと交換し、使用度は紫外線ロッカーに吊しておく。枚数は入室者を制限するために 5 枚までとする。

*** 手洗い：入室時滅菌水にて水洗後、乾かして両手に 80% アルコール塗布。
 但し V 度の場合は通常の手洗い後、使い捨ての手袋を用いる。

@ 胸部レ線：感染を疑わせる所見があるときは

表-3 検査方法



*¹滅菌拭き取りセット：サンプリング方法の均一化を図る。拭き取り枠 (10 × 10cm) 及び拭き取り用の湿潤圧縮固化繊維を用いる。

*²滅菌輸送・増菌培地：黄色ブドウ球菌、MRSA及び緑膿菌の選択増菌培地

*³黄色ブドウ球菌分離培地：卵黄加マンニット食塩培地

*⁴MRSA選択分離培地：MDRS培地

*⁵緑膿菌選択分離培地：NAC寒天培地

*⁶MRSAスクリーン選択培地：オキシサシリン 6mg/l 以上に耐性の菌の発育を確認する。
MRSAスクリーン寒天培地

*⁷ブドウ糖発酵性テスト培地：Micrococcus との判別が必要な場合に用いる。GF培地

*⁸必要に応じて種までの同定を行う。