

他はすべて両親のいずれかであったが、成人例では両親、兄弟、子供と様々であった（表3）。

グラフト肝機能の評価法としては、血清総ビリルビン値が 5mg/dl 以下および 3mg/dl 以下になるまでの移植後の日数、血清 GOT が 150IU/L 以下、100IU/L 以下および 50IU/L 以下になるまでの日数を用いた。有意差検定は Kruskal-Wallis test または Mann-Whitney's U test を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

レシピエント年齢とドナーとの関係については信州大学で生体部分肝移植を施行した 99 例および東京大学で生体部分肝移植を施行した 52 例の計 151 例を対象とした。

生体部分肝移植についてコンサルトを受けたが、生体部分肝移植の実施に至らなかった 22 例中、適当なドナー候補がいなかったことが理由であった 13 例について、そのレシピエント候補の年齢について検討した。

C. 研究結果

東京大学で施行した生体部分肝移植 48 例の生存率は、現在までのところ、小児例 94.1%，成人例 100%，全体で 95.8% である（表4）。

グラフトサイズについて検討すると、体表面積に応じて求められるレシピエントの標準肝容積に対するグラフト重量の比（GW/SLV）はレシピエントの体重により大きく左右されており、レシピエントの体重が増えるに従って、相対的に GW/SLV は小さくなっていった（図1）。

移植後の血清ビリルビン値の推移に対

するグラフトサイズの影響について明らかにするため、GW/SLV が 50% 以下と 60% 以上の症例を比較すると、50% 以下の症例では高ビリルビン血症が遷延する傾向が認められた（図2、表5）。

次にドナー年齢の影響を検討するため、ドナーが 48 才～60 才のレシピエントとドナーが 20 才～40 才のレシピエントを比較したところ、血清ビリルビン値が 5mg/dl 以下や 3mg/dl 以下になるまでの期間には差を認めなかったが、血清 GOT が 150 IU/L 以下、100 IU/L 以下、50 IU/L 以下になるまでの期間を比較すると、有意にドナーが 48 才～60 才のレシピエントで血清 GOT の低下に時間がかかることが明らかとなった（表6）。

またグラフトが相対的に小さな GW/SLV 50% 以下の症例を対象とすると、ドナー年齢の影響がより明らかとなる可能性を考えて検討したが、黄疸の低下についてはやはり差を認めず、血清 GOT が 150 IU/L 以下、50 IU/L 以下になるまでの期間に差を認めなかった（表7）。

初診時に超音波検査で診断されたドナーの脂肪肝が移植後のグラフト肝機能に与える影響について検討したが、全症例、GW/SLV < 50% の症例、ドナー 48 才～60 才の症例いずれを対象としても、血清ビリルビン値や血清 GOT の推移からみたグラフト肝機能には差は認められなかった（表8）。

図3には、東京大学および信州大学にて施行した生体部分肝移植 151 例について、レシピエントの年齢とドナーの関係を示す。20 才までのレシピエントが全体の約 80% を占め、この年齢層ではドナー

はほとんどが両親のいずれかであった。一方、51才以上のレシピエントは全体の約8%であったが、ドナーは全例子供であった。また年齢別にみると30才代のレシピエントは少なく、この年齢層ではドナーは配偶者と兄弟が多かった。

図4には、東京大学にて施行した生体部分肝移植例48例と同時期にコンサルトを受けるもドナー側の問題で、生体部分肝移植の実施に至らなかった13例について、そのレシピエントおよびレシピエント候補の年齢分布を比較して示す。ドナー側の問題としては、ドナー候補者が全くいなかったものが7例、医学的評価をするもドナーが不適格だったものが6例（ABO不適合2例、グラフトサイズ不足3例、肝障害（HBVcarrier）1例）であった。図3と同様に20才代後半から40才代前半にかけては生体部分肝移植の実施例は少なく、逆にその年齢層のレシピエント候補の場合には、ドナー候補者が全くいない場合も多く認められることが明らかとなった。

D. 考察

脳死ドナー肝移植の場合、本邦での年齢制限は70才未満とされている。欧米の報告では、ドナー年齢60才以上を一つのリスクファクターと考え、いくつものリスクファクターが重ならないように考慮して、ドナーレシピエントの組み合わせ決めるとされている。一方、生体部分肝移植ドナーの年齢条件としては、現在のところ東京大学では20才～60才としているが（表9）、これはグラフト機能と同時に、ドナーの安全を120%確保する

面から決められた基準である。

成人例生体部分肝移植では小児例と比較して、グラフトサイズが相対的に小さく、移植後に高ビリルビン血症が遷延する症例が多く認められるが、ドナー年齢が高いことと高ビリルビン血症が遷延することに相関があるのではないかと考えられ、今回の検討を行った。その結果、全症例の検討でもグラフトサイズの小さな症例での検討でも、いずれの場合にも、ドナーの年齢と移植後の高ビリルビン血症の遷延との間には相関は認められなかった。ビリルビン代謝の面では、ドナー年齢の影響はないと考えられたが、移植後の血清GOT値の低下には差が認められており、阻血再灌流障害の程度や回復の過程には、ドナー年齢が影響することを示唆する結果が得られた。現在までのところドナー年齢の生存率やグラフト生着率への影響は認められないので、60才までのドナーには問題はないと考えられるが、グラフト肝機能からみると、ドナーの年齢上限を大幅に上げることは困難と思われた。

脂肪肝は脳死ドナー肝移植の場合にはprimary nonfunctionの原因の一つに挙げられており、肝臓グラフトとしてのリスクファクターと考えられている。今回は初診時に超音波検査で認められたドナーの脂肪肝が、移植後のグラフト肝機能に影響するかどうかについて検討した。これらドナーの脂肪肝はいずれも軽度なもので、肝機能はほとんど正常範囲を逸脱せず、GOT<GPTの認められる症例であった。今回の検討では初診時のドナー脂肪肝は移植後のグラフト肝機能には影

響しないとの結果が得られたが、これはドナー候補がドナーとなる自覚のもとに、脂肪肝を改善するため、食事療法や運動療法を積極的に行ったことも関与していると考えられた。なお移植時のドナー脂肪肝と移植後グラフト肝機能の関係については、現在さらに検討中である。

20 才代後半から 40 才代前半の年齢層で生体部分肝移植を受けたレシピエント数が少ないのは、この年齢層には肝移植適応患者が少ないためだけでなく、適当なドナー候補が得にくいことも大きな原因と推察された。この年齢層の患者の場合には両親はすでに高齢となっており、子供はまだ小さく、また兄弟はいても別に家庭を持っていて、小さな子供がいる場合も多く、ドナーとなりにくいなどの状況があると考えられた。

東京大学ではドナー条件を表 9 のように定めている。ドナー条件の緩和の面から、この年齢層のドナー候補を増やすことを考えてみると、一つは血縁者の範囲を広げることである。しかしながら血縁者の範囲を広げても、別に家庭を持っている場合には、ドナーとなることが困難な場合が多く、その効果は少ないことが予想される。もう一つはドナーの年齢上限を 65 才程度までに広げることである。この場合には両親がドナー候補に含まれてくる可能性があり、ドナー候補を増やす意味での効果は期待できると思われる。ただし、前述のように、ドナーの年齢が高くなると、血清 GOT の低下にかかる時間が長くなるなどの問題があるので、条件の良いドナーに限って、65 才程度までとするのが、適当と考えられた。しかし

ながら、このようなドナー条件の緩和による対処には限界があると思われ、この年齢層の肝移植適応患者を治療するためには、脳死ドナーからの肝移植の普及が不可欠と考えられた。

なお先日、本邦初の脳死ドナーからの肝移植が研究協力者信州大学川崎誠治教授のもとで行われた。本年までは生体部分肝移植症例についての検討が主であったが、次年度からは脳死ドナー肝移植症例についても具体的に検討できるようになると思われる。移植を受けることを待つ多くの患者さん達の希望に答えるべく、少しでも多くの脳死ドナー肝移植が今後行われていくことを希望している。

E. 結論

移植後の黄疸の推移からみたグラフト肝機能にはドナー年齢の影響は認められなかった。しかしながらドナーが比較的高齢となると、レシピエント移植後の血清 GOT の低下に時間がかかることが明らかとなった。血清 GOT 値の遷延は一つのリスクファクターとは考えられるが、黄疸の推移、生存率、グラフト生着率には差が認められないので、少なくとも 60 才程度までのドナーは問題ないと考えられた。

初診時に超音波検査上認められた脂肪肝については、移植後のグラフト肝機能への影響は認められなかった。ドナー候補がドナーとなる自覚のもとに、食事療法や運動療法に心がけたことが関係していると思われた。

20 才代後半から 40 才代前半の年齢層では実際に生体部分肝移植を受けたレシ

ピエントが少ないことが明らかとなった。これは主として適当な生体ドナーが得にくいためと考えられた。ドナー条件の緩和などでは、この年齢層のレシピエントに対するドナー候補を増やすことは困難と思われ、ドナーの面からみた生体部分肝移植の限界と考えられた。この年齢層の肝移植を必要とする患者を治療するためには、脳死ドナー肝移植の普及が不可欠と思われた。

表1 生体部分肝移植の適応疾患 (東京大学)

Diseases	1996/1-1998/12		
	Children	Adults	Total
Biliary atresia	30	3	33
Primary biliary cirrhosis (PBC)		4	4
Primary sclerosing cholangitis (PSC)		2	2
Alagille syndrome	2		2
Liver cirrhosis (hepatoblastoma)	2		2
Liver cirrhosis (HBV) with HCC		1	1
Liver cirrhosis (HBV & HCV) with HCC		1	1
Liver cirrhosis		1	1
Fulminant hepatic failure (HBV)		1	1
Familial amyloid polyneuropathy (FAP)		1	1
Total	34	14	48

Adults: more than 18 yrs

表2 生体部分肝移植レシピエントの内訳 (東京大学)

	1996/1-1998/12	
	Children	Adults (over 18yrs)
Number	34	14
Age	8m-16yr	18yr-62yr
(median:	12m	39yr)
Sex	M=17;F=17	M=6;F=8
Body weight	5.7-56.1kg	40.0-86.0kg
(median:	8.5kg	52.0kg)

表3 生体部分肝移植ドナーの内訳 (東京大学)

	1996/1-1998/12	
	Children	Adults
Mother	19	4
Father	14	2
Brother	-	1
Grandmother	1	-
Son	-	6
Daughter	-	1
Age	26yr-58yr	20yr-51yr
Body weight	44.0-71.3kg	50.0-90.0kg

表4 生体部分肝移植の成績 (東京大学)

	1996/1-1998/12		
	Children	Adults	Total
Number of the Patients	34	14	48
Patient Loss	2	-	2
Retransplantation	-	1	1
Patient Survival Rate (%)	94.1	100	95.8
Graft Survival Rate (%)	94.1	92.9	93.8

表5 グラフト重量/レシピエント標準肝容積比と移植後グラフト肝機能

GW/SLV>60% VS GW/SLV<50%

血清ビリルビン値<5mg/dlまでの期間	p=0.0104
血清ビリルビン値<3mg/dlまでの期間	p=0.0475
GOT<150IU/lまでの期間	p=0.6249
GOT<100IU/lまでの期間	p=0.8666
GOT<50IU/lまでの期間	p=0.2345

生存率, 拒絶反応, 合併症については有意差 (-)

表6 ドナー年齢と移植後グラフト肝機能

ドナー年齢48歳以上 VS ドナー年齢40歳以下

血清ビリルビン値<5mg/dlまでの期間	p=0.4091
血清ビリルビン値<3mg/dlまでの期間	p=0.2503
GOT<150IU/lまでの期間	p=0.0043
GOT<100IU/lまでの期間	p=0.0128
GOT<50IU/lまでの期間	p=0.0001

生存率, 拒絶反応, 合併症については有意差 (-)

表7 ドナー年齢と移植後グラフト肝機能
(GW/SLV<50%)

ドナー年齢48歳以上 VS ドナー年齢40歳以下 (GW/SLV<50%)	
血清ビリルビン値<5mg/dlまでの期間	p=0.6954
血清ビリルビン値<3mg/dlまでの期間	p=0.7325
GOT<150IU/lまでの期間	p=0.0083
GOT<100IU/lまでの期間	p=0.0539
GOT< 50IU/lまでの期間	p=0.0090
生存率, 拒絶反応, 合併症については有意差 (-)	

表8 初診時のドナー脂肪肝と移植後グラフト肝機能

脂肪肝の有無 (GW/SLV<50%)	
血清ビリルビン値<5mg/dlまでの期間	p=0.9067
血清ビリルビン値<3mg/dlまでの期間	p=0.3106
GOT<150IU/lまでの期間	p=0.9223
GOT<100IU/lまでの期間	p=0.700
GOT< 50IU/lまでの期間	p=0.9088
生存率, 拒絶反応, 合併症についても有意差 (-)	

表9 生体部分肝移植ドナーの条件 (東京大学)

1. 自発的に臓器提供を申し出ること
2. 3等親以内の血縁者または配偶者
3. 年齢は20-60才が好ましい
4. 血液型が一致または適合すること
5. 肝障害がないこと
6. 必要なグラフトサイズが得られること
7. 重篤な合併症や感染症のないこと

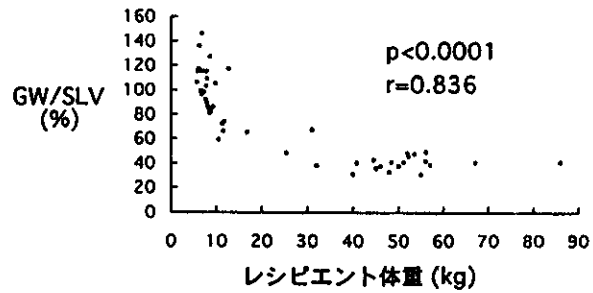
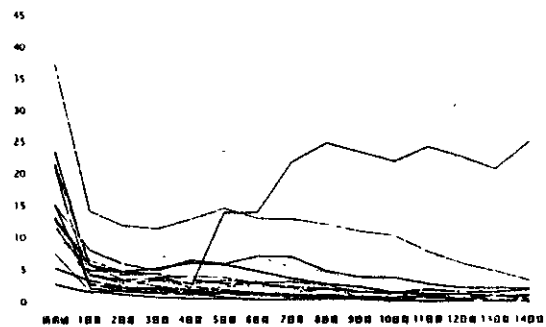
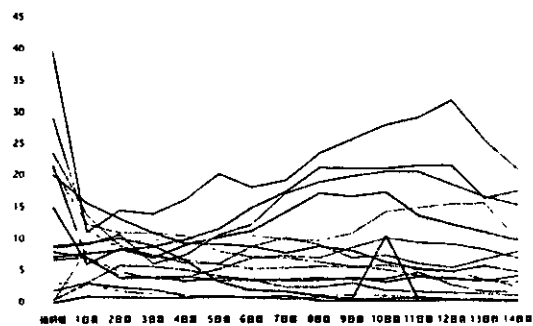


図1 レシピエント体重とグラフト重量/レシピエント標準肝容積比



GW/SLV>60%
(n=25)



GW/SLV<50%
(n=21)

図2 グラフト重量/レシピエント標準肝容積比と移植後の血清総ビリルビン値の推移

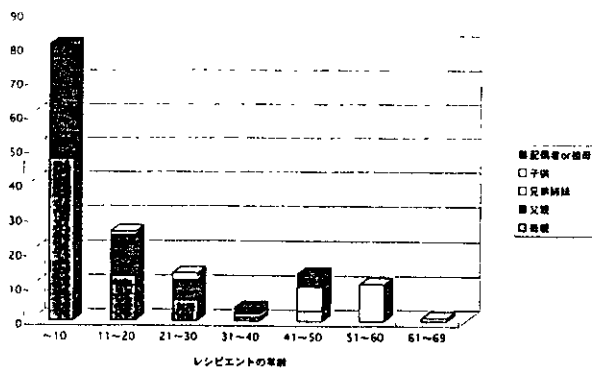


図3 レシピエントの年齢とドナーの内臓 (東京大学と信州大学)

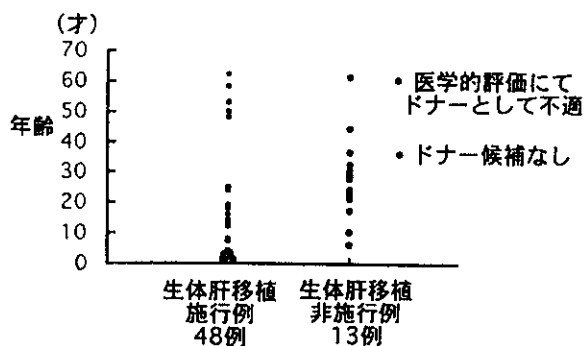


図4 肝移植レシピエントの年齢分布と適当なドナーのいなかったレシピエント候補の年齢分布の比較 (東京大学)

F 研究発表

1、論文発表

- 1) Harihara Y, Makuuchi M, Kawasaki H, Takayama T, Kubota K, Itoh M, Tanaka H, Aoyanagi N, Matsukura A, Hashizume K. Initial experience with Living-related liver transplantation at the University of Tokyo. Transplantation Proceedings.30: 129-131, 1998
- 2) Harihara Y, Makuuchi M, Takayama T, Kawarasaki H, Kubota K, Ito M, Tanaka H, Aoyanagi N, Matsukura A, Kita Y, Saiura A, Sakamoto Y, Kobayashi T, Hashizume K. Venoplasty of Recipient Portal Veins in Living-Related Liver Transplantation. Transplantation Proceedings. 30:3206, 1998
- 3) Y. Harihara, M. Makuuchi, T. Takayama, H. Kawasaki, K. Kubota, M. Ito, H. Tanaka, S. Nakahara, A. Matsukura, H. Imanishi, Y. Kita, A. Saiura, M. Ijichi, M. Watanabe, and K. Hashizume. A Simple Method to Avoid a Biliary Complication After Living-Related Liver Transplantation. Transplantation Proceedings.30:3199, 1998
- 4) Harihara Y, Makuuchi M, Takayama, H. Kawasaki H, Kubota K, Matsukura A, Ijichi M, Imanishi H, Watanabe M, Sano K, Hasegawa K, Midorikawa Y, Nakahara S, and Hashizume K. Venoplasty of Recipient Hepatic Veins in Living-Related Liver Transplantation. Transplantation Proceedings.30:3205, 1998
- 5) Harihara Y, Makuuchi M, Takayama T, Kawarasaki H, Kubota K, Ito M, Tanaka H, Aoyanagi N, Matsukura A, Kita Y, Saiura A, Sakamoto Y, Kobayashi T, Hashizume K. Venoplasty of Recipient Portal Veins in Living-Related Liver Transplantation. Transplantation Proceedings. 30:3206, 1998
- 6) Tanaka H, Kita Y, Kawarasaki H, Tanaka H, Aoyanagi N, Matsukura A, Kita Y, Saiura A, Sakamoto Y, Kobayashi T, Hashizume K, and Nakatsuka T. Arterial Waveforms on Doppler Ultrasonography Predicting or Supporting Hepatic Arterial Thrombosis in Liver Transplantation. Transplantation Proceedings.30:3188-9, 1988

- Harihara Y, Ito M, Mizuta K, Terawaki K, Nakahara S, Hashizume K, and Makuuchi M. Beneficial Effect of Ursodeoxycholic Acid on Serum γ -GTP in Patients with Biliary Atresia Following Living-Related Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 30: 3326-7, 1998
- 7) Kita Y, Lake JR, Ferrell LD, Mori M, Roberts JP, Kakizoe S, Tanaka E, Shiga J, Takikawa H, Inoue Y, Ohtake T, Ohtomo K, Yotsuyanagi H, Oka T, Harihara Y, Takayama T, Kubota K, Kawarasaki H, Hashikura Y, Kawasaki S, Asher NL, and Makuuchi M, Possible Recurrence of Primary Sclerosing Cholangitis Following Living-Related Liver Transplantation: Report of a Case. *Transplantation Proceedings*. 30: 3321-3, 1998
- 8) Kita Y, Miki K, Inoue Y, Ohtake T, Matsukura A, Aoyanagi N, Saiura A, Harihara Y, Takayama T, Kubota K, Kawarasaki H, Hashizume K, and Makuuchi M. Liver Allograft Functional Reserve Estimated by Total Asialoglycoprotein Receptor Amount Using Tc-GSA Liver Scintigraphy. *Transplantation Proceedings*. 30: 3277-8, 1998
- 9) Kita Y, Uchida S, Ogawa A, Tadokoro K, Hirata M, Tanaka H, Sakamoto Y, Harihara Y, Kawarasaki H, Takayama T, Kubota K, Hashizume K, and Makuuchi M. New Methods to Detect Donor-Type DNA in HLA-DRB1-Matched Living-Related Liver Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. 30: 3493-5, 1998
- 10) 針原 康、幕内雅敏、河原崎秀雄、高山忠利、窪田敬一、橋都浩平 生体肝移植手術の実際 小児看護 21(1):1-8, 1998
- 11) 針原 康、幕内雅敏 生体部分肝移植とインフォームド・コンセント Year Note 1999 Informed Consent Access Manual 11-19, 1998
- 2、学会発表
- 1) 針原 康. 生体肝移植の適応拡大に関して 第 32 回日本成人病学会 1998.1.14-15
- 2) 針原 康. FO104 一般口演(肝臓 17) 第 98 回日本外科学会総会 1998/4/8-10
- 3) 針原 康, 幕内雅敏, 高山忠利, 窪田敬一, 河原崎秀雄, 橋都浩平, 青柳信嘉, 伊東充宏, 田中秀明, 阪本良弘. 生体部分肝移植後のタクロリムス静注投与量に関する検討第 98 回日本外科学会総会 1998/4/8-10
- 4) 河原崎秀雄, 橋都浩平, 幕内雅敏, 高山忠利, 針原 康, 窪田敬一, 伊東充宏, 田中秀明. 肝移植の問題点と将来の展望—当施設における生体肝移植の経験より第 98 回日本外科学会総会 1998/4/8-10
- 5) 針原 康 示説会場 6 ; FP31 一般ポスター(肝臓 6) 第 98 回日本外科学会総会 1998/4/8-10
- 6) 北嘉昭, 中島猛行, 針原 康, 幕内雅敏. 肝移植後に異なる再発像を呈し

- た PSC の 2 例 第 84 回日本消化奇病学会総会 1998/4/15-17
- 7) 針原 康, 幕内雅敏, 河原崎秀雄, 高山忠利, 窪田敬一, 木村理, 伊東充宏, 田中秀明, 吉野浩之, 中原さおり, 北嘉昭, 平田勝, 渡辺稔, 青柳信嘉, 回愛民, 齊浦明夫, 松倉聡, 松浦篤志, 伊地知正賢, 阪本良弘, 小林隆, 佐野圭二, 長谷川潔, 橋都浩平. 年齢は生体部分肝移植のリスクファクターとなるか 第 16 回肝移植研究会 1998.7.31
- 8) 厚見雅子, 川上純一, 山本康次郎, 大谷壽一, 佐藤均, 針原 康, 幕内雅敏, 伊賀立二. 東大病院における肝移植後患者の血中タクロリムス濃度推移の解析と投与量設定への応用 第 15 回日本 TDM 学会 (神戸) 1998/5/30-31
- 9) 青柳信嘉, 松倉聡, 田中秀明, 伊東充宏, 針原 康, 高山忠利, 河原崎秀雄, 幕内雅敏. 亜急性劇症肝炎に対する成人間生体部分肝移植の一例 (レシピエント標準肝容積の 31%グラフトにて救命し得た一例) 第 52 回日本消化器外科学会総会 (東京) 1998/7/16-17
- 10) 渡辺稔, 高山忠利, 松浦篤志, 青柳信嘉, 回愛民, 窪田敬一, 針原 康, 幕内雅敏. 生体肝移植ドナーにおける残肝容積の変化 第 52 回日本消化器外科学会総会 (東京) 1998/7/16-17
- 11) 佐野圭二, 高山忠利, 松浦篤志, 渡辺稔, 青柳信嘉, 窪田敬一, 針原 康, 幕内雅敏. 生体肝移植ドナー手術 27 例の検討 第 52 回日本消化器外科学会総会 (東京) 1998/7/16-17
- 12) 針原 康, 幕内雅敏, 高山忠利. 生体肝移植の適応拡大とその限界 第 2 回日本肝臓学会大会 (金沢) 1998/10/16-17
- 13) Y. Harihara, M. Makuuchi, H. Kawarasaki, T. Takayama, K. Kubota, M. Ito, H. Tanaka, H. Yoshino, M. Hirata, Y. Kita, K. Kusaka, K. Sano, A. Saiura, M. Ijichi, A. Matsukura, K. Hashizume, T. Nakatsuka. Effect of fluconazole on tacrolimus blood levels The 7th Alexis Carrel Conference, Kyoto 1998/10/20-23
- 14) Y. Harihara, M. Makuuchi, H. Kawarasaki, T. Takayama, K. Kubota, M. Ito, H. Tanaka, H. Yoshino, M. Hirata, Y. Kita, K. Kusaka, K. Sano, A. Saiura, M. Ijichi, A. Matsukura, K. Hashizume, T. Nakatsuka. Initial two-years experience of living-related liver transplantation at the University of Tokyo. The 7th Alexis Carrel Conference, Kyoto 1998/10/20-23
- 15) A. Matsukura, Y. Kita, Y. Harihara, K. Kubota, T. Takayama, H. Kawarasaki, K. Hashizume, and M. Makuuchi. Is ligation of splenic artery effective for thrombocytopenia early after liver transplantation The 7th Alexis Carrel Conference, Kyoto

- 1998/10/20-23
- 16) M. Hirata, Y. Harihara, K. Sano, K. Kusaka, H. Yoshino, M. Ito, Y. Kita, K. Kubota, T. Takayama, H. Kawarasaki, K. Hashizume, and M. Makuuchi. Recovery of renal function after living-related liver transplantation in a case of HBV liver cirrhosis with renal failure. The 7th Alexis Carrel Conference, Kyoto 1998/10/20-23
- H. Tanaka, Y. Harihara, H. Kawarasaki, K. Hashizume, T. Takayama, and M. Makuuchi. Graft size after living-related liver transplantation. The 7th Alexis Carrel Conference, Kyoto 1998/10/20-23
- 17) Y. Kita, T. Takamoto, M. Hirata, Y. Harihara, K. Kubota, T. Takayama, H. Kawarasaki, and M. Makuuchi. Ursodeoxycholic acid in liver tissue in liver transplant candidates with end-stage cholestatic cirrhosis. The 7th Alexis Carrel Conference, Kyoto 1998/10/20-23
- 18) 平田勝, 北嘉昭, 針原 康, 幕内雅敏. 胆道閉鎖症および肝硬変症における血清遊離型 CDCA 濃度の NK 活性に及ぼす影響 第 40 回日本消化器病学会大会 (東京) 1998.10.28-30
- 19) 針原 康, 幕内雅敏, 高山忠利, 窪田敬一, 平田勝, 北嘉昭. 生体部分肝移植の適応拡大とその限界 第 40 回日本消化器病学会大会 (東京) 1998.10.28-30
- 齊浦明夫, 針原 康, 北嘉昭, 平田勝, 窪田敬一, 高山忠利, 幕内雅敏. 生体肝移植後のグラフト肝門脈左枝に門脈流変化を認めた一例 第 40 回日本消化器病学会大会 (東京) 1998.10.28-30
- 20) 平田勝, 郭雷, 吉野浩之, 齊浦明夫, 田中秀明, 伊東充宏, 北嘉昭, 針原康, 河原崎秀雄, 橋都浩平, 幕内雅敏. ラット肝移植における肝灌流液中の Large Granular Lymphocyte の NK 活性. 第 34 回日本移植学会総会 (東京) 1998/11/30-12/2
- 21) 田中秀明, 河原崎秀雄, 伊東充宏, 吉野浩之, 橋都浩平, 鈴木一郎, 北嘉昭, 平田勝, 針原 康, 高山忠利, 幕内雅敏. V-P shunt を持つ患者に対する生体部分肝移植術の経験 第 34 回日本移植学会総会 (東京) 1998/11/30-12/2
- 22) 針原 康 一般演題 (ポスター) 肝移植 2 第 34 回日本移植学会総会 1998/11/30-12/2
- 23) 吉野浩之, 田中秀明, 伊東充宏, 河原崎秀雄, 橋都浩平, 北嘉昭, 平田勝, 針原 康, 幕内雅敏, 黒部仁, 山崎洋次. 肝芽腫術後に肝硬変をきたした生体部分肝移植を行った一例. 第 60 回日本臨床外科学会総会 (広島) 1998.11.10-12 Management for anastomosis 第 34 回日本移植学会総会 (東京) 1998/11/30-12-2
- 24) 北嘉昭, 針原康, 高山忠利, 平田勝, 日下浩二, 窪田敬一, 幕内雅敏. 成人肝疾患症例に対する生体部分肝移植

の適応の拡大とその限界. 第 32 回
日本肝臓学会東部会 (札幌)
1998/12/3-4

成瀬勝俊, 酒井康行, Carmero
Puliatti, 針原 康, 鈴木基行, 幕内
雅敏. ブタ肝細胞を固定化した不
織布充填型人工肝臓バイオリアクタ
ーによる灌流治療の検討. 第 32
回日本肝臓学会東部会 (札幌)
1998/12/3-4

25) 平田勝, 針原 康, 佐野圭二, 日下浩
二, 北嘉昭, 窪田敬一, 高山忠利, 幕
内雅敏. TIPS 挿入後の B 型肝硬
変症成人例に生体部分肝移植を施行.
第 32 回日本肝臓学会東部会 (札幌)
1998/12/3-4

26) 北嘉昭, 針原 康, 高山忠利, 窪田
敬一, 平田勝, 日下浩二, 佐野圭二,
幕内雅敏. 心臓死ドナーの腸骨静
脈を用いて門脈再建を行った成人間
生体肝移植の一例. 第 32 回日本肝
臓学会東部会 (札幌) 1998/12/3-4

27) 秦正二郎, 針原 康, 平田勝, 北嘉昭,
日下浩二, 窪田敬一, 高山忠利, 河原
崎秀雄, 幕内雅敏. 62 才女性の原
発性胆汁性肝硬変症に生体部分移植
を施行した一例 第 252 回日本消
化器病学会関東支部例会 (東京)
1998.12.12

研究課題 臓器機能からみたドナー、レシピエントの適切な組み合わせ
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—

分担研究者 高橋公太 新潟大学医学部泌尿器科教授
飯野靖彦 日本医科大学第二内科教授
打田和治 名古屋第二日赤病院移植外科
吉村了勇 京都府立医科大学第二外科講師
田邊一成 東京女子医科大学泌尿器科講師
斎藤和英 新潟大学医学部附属病院泌尿器科助手

研究要旨：1995年4月から1999年1月までの日本臓器移植ネットワーク（元日本腎臓移植ネットワーク）を介して施行された小児献腎移植の成績とその予後について検討した。4年9ヶ月の間に15歳以下の20人のドナーから計39腎の献腎があった。男児16名、女児4名であり、死因は交通事故などによる頭部外傷が多かった。予後が明らかな33例を検討すると、予後不良例ではレシピエント年齢が高かった。このことから腎重量とレシピエント体重、年齢差などを考慮してレシピエント選択を行う必要性が示唆された。

A. 研究目的

小児腎不全患者は成長発育の点からも腎移植を優先的に施行することが望まれている。ネットワーク発足時は小児レシピエントへの優先的献腎移植はなされていなかったが、1997年10月16日からは『小児提供腎に係わる移植希望者（レシピエント）選択基準』が実施され、15歳以下のドナーからの献腎は15歳以下のレシピエントに優先的に移植される。しかし、ある程度の改善はみたもののHLA-DR抗原の1個以上の適合が条件に含まれており、まだ小児にとって厳しい条件となっている。そこで、今回、日本臓器移植ネットワークを介して施行された小児ドナーからの献腎移植成績からHLA-DR抗原を初めとするレシピエント選択基準の妥当性について検討した。

B. 研究方法

日本臓器移植ネットワーク（1995年

4月から1997年10月16日までは日本腎臓移植ネットワーク）を介して施行された15歳以下（小児）の献腎移植成績を死亡疾患、ドナー年齢、ドナー性別、組織WIT）、総阻血時間（TIT）、などを調べ、予後に影響する因子を調べた。

C. 研究結果

1995年4月1日から1999年1月31日までに628例の献腎移植があり、そのうち15歳以下のドナーからの献腎移植は20例で39腎であった。死因は交通事故や転倒による頭部外傷が8名と最も多く、脳血管障害4名、脳腫瘍2名、喘息2名、溺水2名、窒息2名となっている。男児は16名、女児は4名、ドナーの平均年齢は8.67歳であり、1歳から15歳まで分布している。レシピエントの平均年齢は28.18歳であり、7歳から61歳までに分布している。15歳以下のレシ

エントは18名、16歳以上は21名であった。1997年10月以降の小児ドナー献腎数は、9腎であり、そのうち6腎が小児に移植された(67%)。それ以前での小児献腎数は30腎であり、12腎が小児に移植されている(40%)ことから小児レシピエントへの献腎比率は増加している(献腎数は全体献腎数減少のため少なくなっている。)。しかし、1年後の経過が判明している33名のレシピエントの予後を検討すると、15歳以下のレシピエントでは23%が移植腎機能廃絶になるのに対し、16歳以上のレシピエントでは38%が機能廃絶となっており、16歳以上のレシピエントへの献腎移植成績が不良となっている。33名のレシピエントのうち1年生着している22例と廃絶している11例を比較すると生着例ではレシピエント年齢が平均28.6歳であり、廃絶例の33.0歳に比較すると若年となっている。WITは17.1分、18.8分、またTITも16時間17分、19時間36分と両者で有意差はなかった。DRのマッチ数は生着群と廃絶群でそれぞれ1.45と1.36であり、有意差は認められなかった。DRの2マッチ例は生着群では54.5%、廃絶群で63.3%とかえって廃絶群がマッチしている。DR1マッチ以上でも生着群と廃絶群で差は認められなかった。

D. 考察

今回の検討の結果、1997年10月からの『小児提供腎に係わる移植希望者(レシピエント)選択基準』に即した選択により小児への献腎比率は上昇した。しかし、全体の献腎数の減少のため小児への献腎絶対数は減少している。さらに、1995年の日本腎移植ネットワーク発足からの小児ドナー腎の予後を検討して見ると、DRのマッチ数では影響

なく、それよりもレシピエント年齢が15歳以下のほうが予後がよい結果が得られた。これはドナー腎重量の適正な献腎のほうが予後がよいことを示唆している。血流などの非免疫学的機序による移植腎機能低下が問題になっているが、今回はまだ日本での小児ドナーが少ないために確定的ではないが、優れた免疫抑制薬の使用ができる現在、DRのマッチ数よりも腎重量の影響(つまり、小児から小児への移植)の方が移植腎機能に大きく関与している可能性がある。

E. 結論

小児腎不全患者に対する献腎移植医療は、緊急性、倫理性、社会性から考えても優先させる必要があり、そのためにも現在のDR1個の適合を条件にした選択基準は合理的ではない可能性があり、小児から小児への移植をDRの条件を加えずに献腎移植を行う選択基準を考慮する必要がある。

F. 研究発表

- 1) 飯野靖彦：ブロックセンターにおける献腎移植の現状と問題点—関東甲信越ブロックセンターより—今日の移植。11(6)、823-826、1998.
- 2) 高橋公太編集：腎移植連絡協議会からの提言 小児腎移植を増やすには—小児の腎臓は小児に—日本医学館、東京、P1-76、1998

研究課題 肝移植レシピエントの管理に関する研究

分担研究者	小俣 政男	東京大学消化器内科教授
研究協力者	白鳥 康史	東京大学消化器内科講師
	加藤 直也	東京大学消化器内科助手
	Suzane K Ono-Nita	東京大学医学研究科大学院生

研究要旨 ウイルス性肝疾患が多い我が国の特異事情をふまえた肝移植レシピエントの管理が必要である。まず原発性胆汁性肝硬変及び重症急性肝不全を肝移植の候補とし、予後予測モデルを作成、prospective studyを行っている。また B 型肝炎ウイルス再感染防止対策において重大な問題となる lamivudine 耐性 B 型肝炎ウイルスに対する治療戦略を検討している。

A. 研究目的

欧米では肝移植は進行した肝疾患の治療法として定着しており、その治療成績も 1 年生存率約 80% と良好である。我が国では 1989 年より生体部分肝移植が行われているが、死体肝移植についてはほとんど行われていない。最近、臓器移植法案が成立し、今後死体肝移植も行われるようになっていくものと考えられる。肝移植にあたり我々内科医が積極的にかかわっていかねばならぬこととして肝移植レシピエントの管理があげられる。特に我が国は肝移植の適応となる肝疾患の約 8 割がウイルス性であるという特異な状況にあり、欧米とは大きく事情が異なる。今後、我が国で肝移植を確立した治療法として普及させるためには、我が国の医療事情、あるいは深刻なドナー不足をふまえた肝移植の適応を決定することが必要である。また肝移植後に起こりうる合併症に対する治療対策を確立することは肝移植成績の向上につながる。治療対策としては重篤な合併症となりうる肝炎ウイルス再感染の防止対策および肝不全、胆道疾患対策を中心に分子生物学的解析手法も用いながら行う。

まず肝移植の良い適応を決定する。肝移

植の適応は多岐にわたると考えられるが、我が国では今後とも深刻なドナー不足が予想される。従って、移植後の予後不良が予測される患者は移植対象から外される傾向にある。肝移植の適応、すなわちレシピエントの適切な選択を行うことは臓器の無駄使いを避けるためにどうしても必要である。

また、肝移植合併症の治療対策を確立する。移植肝をできる限り有効に活用するという意味でもレシピエントの予後を良好にする必要がある。特に我が国では深刻なドナー不足のため、重篤な合併症が起こった場合でも再移植が非常に難しい。そのため我が国の医療事情に応じた移植後の重要な合併症の治療対策は不可欠である。また、我が国においては肝移植の対象となりうる疾患の約 8 割が肝炎ウイルス感染症であるという欧米とは異なる特殊事情を考慮し、肝炎ウイルス再感染の予防法の確立が必要である。

B. 研究方法

肝移植の良い適応を決定するに当たり、まず原発性胆汁性肝硬変及び劇症肝炎など重症急性肝不全をその候補と考えている。そこで肝移植適応症例の決定のために多施

設による各慢性肝疾患，特に原発性胆汁性肝硬変・劇症肝炎の予後予測モデルを作成し，これら疾患の予後に関する prospective study を行っている．原発性胆汁性肝硬変の予後が予測される，すなわち死期が決定されることにより肝移植の適応となりうる病態，肝移植時期を明確にすることが可能である．また，劇症肝炎についても劇症肝炎に進展する病態を明確にするための retrospective および prospective study を推し進めている．この study により，肝移植を必要とする疾患，適切な移植時期を明確にできることが期待される．

また肝炎ウイルスの再感染防止の観点から，まず PCR 法を用いた B 型肝炎ウイルス，C 型肝炎ウイルスの超高感度検出法および定量法を確立した．肝炎ウイルス再感染のリスクをレシピエントの肝炎ウイルスの状態から推測できるようになると期待される．また PCR 法を応用した血中 B 型肝炎ウイルス遺伝子全長を増幅，cloning し，肝細胞株に対してこの全長 B 型肝炎ウイルスを transfection することによる *in vitro* 感染系を確立した．この *in vitro* 感染系を用いて B 型肝炎ウイルスの複製能力，また lamivudine など抗ウイルス薬に対する薬剤感受性が検討可能となる．lamivudine 投与が B 型肝炎ウイルスの再感染予防に有用であると期待されるが，lamivudine 投与による耐性ウイルスの出現が報告されており，*in vitro* 感染系を用いて，ウイルス変異と薬剤耐性に対する検討を行う．すなわち，lamivudine 耐性 B 型肝炎ウイルスの遺伝子解析を行い，lamivudine 耐性 B 型肝炎ウイルスにおける変異を明らかにし，またそれら lamivudine 耐性 B 型肝炎ウイルスを患者血清から直接増幅，cloning するか，人工的に野生型 B 型肝炎ウイルスに対し lamivudine 耐性となるような変異を導入し，その耐性機序の検討を行う．加えて，

lamivudine 耐性 B 型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス療法を *in vitro* 感染系を用いて検討，確立する．また B 型肝炎ウイルス再感染症例でのウイルス遺伝子解析を行い，ウイルスと病態，特に肝不全，胆道疾患との関連につき検討する．

C. 研究結果および考察

現在，肝移植の良い適応症例の決定のために多施設による各慢性肝疾患，特に原発性胆汁性肝硬変・劇症肝炎の予後予測モデルを作成し，これら疾患の予後に関する prospective study を行っているところである．

また，long-PCR 法を用いて，血中 B 型肝炎ウイルス遺伝子全長 3.2kb の増幅を可能とし，得られた全長 B 型肝炎ウイルス DNA を肝癌細胞 (Huh7) に transfection することにより複製，増殖する *in vitro* 感染系を確立した．この *in vitro* 感染系を用いて B 型肝炎ウイルスの抗ウイルス薬に対する薬剤感受性が検討可能となった．

B 型肝炎ウイルス感染肝移植レシピエントに対して逆転写酵素阻害剤である lamivudine 投与が B 型肝炎ウイルスの再感染予防に有用であることが報告されている．しかしながら lamivudine 投与による耐性ウイルスの出現が報告されており問題となっている．そこでこの *in vitro* 感染系を用いて，lamivudine 耐性 B 型肝炎ウイルスに対する新たな逆転写酵素阻害剤の検討を行った．実際には，B 型肝炎ウイルス DNA polymerase の reverse transcriptase 活性中心の C domain にある Tyr, Met, Asp, Asp motif (YMDD motif) に PCR-mediated mutagenesis により mutation を導入することで Met を Ile, Val に置換した lamivudine 耐性 B 型肝炎ウイルス DNA (YIDD 変異体, YVDD 変異体) を作成した．また，YVDD 変異体には，やはり DNA

polymerase の reverse transcriptase 活性中心の B domain にある Leu が Met に置換したのも認められており、同様にして YVDD/B domain 変異体を作成した。これら 4 種の HBV (野生株, YIDD 変異体, YVDD 変異体, YVDD/B domain 変異体) に逆転写酵素阻害剤である lamivudine を作用させたところ野生株以外の変異 B 型肝炎ウイルスは lamivudine 耐性であることが確認された。

そこで, lamivudine 耐性 B 型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス療法を *in vitro* 感染系を用いて検討, 確立するために lamivudine 耐性株に新たな逆転写酵素阻害剤 4 種を作用させ, その感受性を検討した。nucleoside あるいは nucleotide analogue である adefovir, lobucavir, penciclovir の 3 種, また non-nucleoside analogue である nevirapine, の合計 4 種の逆転写酵素阻害剤に対する B 型肝炎ウイルス野生株および lamivudine 耐性株の感受性を検討した。野生株に対し, adefovir, lobucavir は強力な抗ウイルス効果が認められたが, penciclovir, nevirapine には抗ウイルス効果が認められなかった。また, lamivudine 耐性株はいずれも adefovir, lobucavir に感受性であることを見出した。B 型肝炎ウイルスの adefovir, lobucavir に対する感受性は, 野生株 > YIDD 変異体 > YVDD 変異体 > YVDD/B domain 変異体の順であった。また, lamivudine 耐性株に対する抗ウイルス効果は同じ濃度で薬剤を用いた場合, adefovir の方が lobucavir よりも強い傾向があった。

従って, lamivudine 耐性株は adefovir あるいは lobucavir により治療しうる可能性が示された。また, lamivudine+adefovir あるいは lamivudine+adefovir の

combination therapy により lamivudine 耐性株出現を防止しうる可能性が示唆された。

D. 結論

1. 肝移植の良い適応症例の決定のために多施設による原発性胆汁性肝硬変・劇症肝炎の予後に関する prospective study を行っている。
2. B 型肝炎ウイルス DNA polymerase の YMDD motif における 1 アミノ酸置換により lamivudine 耐性となることが明らかとなった。
3. lamivudine 耐性 B 型肝炎ウイルスに対し, 新たな逆転写酵素阻害剤である adefovir および lobucavir が有効であることが明らかとなり, 肝移植後 B 型肝炎ウイルス再感染予防に臨床応用しうると考えられた。

E. 研究発表

論文発表

1. Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori N, Masaki T, Lan K-H, Carrilho FJ, Omata M. YMDD Motif in Hepatitis B Virus DNA Polymerase Influences on Replication and Lamivudine Resistance: A Study by *in Vitro* Full-length Viral DNA Transfection. *Hepatology* 1999 (in press).
2. Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, Lan K-H, Yoshida H, Carrilho FJ, Omata M. Susceptibility of Lamivudine-Resistant Hepatitis B Virus to Other Reverse Transcriptase Inhibitors. (submitted).

研究課題 臓器移植に関する研究

分担研究者 堀 正二 (大阪大学医学部 教授)

研究協力者 佐藤 洋 (大阪大学医学部 助手)

高島 成二 (大阪大学医学部附属病院 医員)

研究要旨 心移植の適応を検討された重症慢性心不全患者において心室頻拍を有する症例においては、抗不整脈単独の投与はむしろ生命予後に逆効果で、 β 遮断薬の投与が生命予後を改善していることが示された。 β 遮断薬は慢性心不全患者において、心室性不整脈抑制を一つの機序として生命予後を改善していることが明らかになった。

A. 研究目的

1990年8月から1999年2月までに心臓移植を検討され、1年以上にわたり経過を観察しえた82例について、登録時点での心室頻拍(VT)出現の有無と予後、さらには機序不明ながら予後改善作用があるとされる β 遮断薬投与・非投与の予後への関与を検討する。

B. 研究方法

検討会に提出され、世話人会により登録が認められた時点で、不整脈の既往・心機能・投薬内容が明らかで、1999年2月現在の予後が追跡されている症例を対象に、登録時点でのVTの有無と投薬内容で細分化した場合の生命予後を比較検討した。

C. 研究結果

登録時点でVTの既往のない症例においては、 β 遮断薬投与群、非投与群間で累積生存率に有意な差を認めなかったが、VTの既往を有する症例では、 β 遮断薬投与により有意に生存率は改善していた。また単独抗不整脈薬投与群では、非投与群に比し有意に生存率が低下していた。

D. 考察

心移植待機患者を含む慢性心不全患者において、 β 遮断薬はその生命予後を改善することが、過去の大規模臨床試験から明らかとなっている。しかし、生命予後を改善する機序は未だ不明確である。一方、心不全患者の心事故による死亡において、重症不整脈発作の頻度が高いことが知られている。今回の検討によって、抗不整脈の投与よりむしろ β 遮断薬の投与がVTの出現を抑制している可能性があること、そしてVTの既往のあった群に対しては、抗不整脈単独の投与はむしろ生命予後に逆効果で、 β 遮断薬の投与が生命予後を改善していることが示された。

E. 結語

心移植待機患者を含む慢性心不全患者において、 β 遮断薬は、重症不整脈発作の抑制を一つの機序として、生命予後を改善している可能性が示唆された。

F. 研究発表

堀 正二、松田 暉：
内科医のための心臓移植ハンドブック
1999年1月1日発行 大阪大学出版会

腎移植レシピエントの管理に関する研究

分担研究者 長澤俊彦 杏林大学学長・第1内科教授

研究要旨

献腎移植の増加に繋がる安全で優れた移植システムに必要な腎移植レシピエントの管理に関する研究を前年度に引き続き行った。昨年試作した献腎移植待機者のための手帳の評価を移植コーディネーターと移植医から受けた。この手帳の目的と有用性および使用しやすさを含め極めて高い評価を得た。今後は移植医療への透析療法担当者の理解と協力を得るための効果と登録待機中患者からの評価を受け最終版を作成する必要がある。一方、移植腎長期予後を改善するために臨床病理学的解析により移植腎機能障害機序と予後予測因子を明らかにするための研究も継続した。傍尿細管毛細血管（PTC）基底膜病変は、移植後1年以内の早期から繰り返す急性拒絶反応より進行し、1年以降に典型的な多重・網状化基底膜となるが、移植後のどの時期でも急性病変を繰り返しながら進行することが確認され、このタイプの慢性拒絶反応の病態が明らかにされた。また、移植後1年目のプロトコール腎生検でのPTC基底膜病変が移植後5年後の機能予後を推定する極めて有用な指標であることを確認した。また、長期生着腎の病理所見より高齢ドナー腎の組織障害が、動脈系・糸球体いづれも高度で、長期予後不良となる原因が病理学的にも示された。

研究協力者

打田和治 名古屋第二赤十字病院移植外科部長
長谷川昭 東邦大学腎臓学教授
東間 紘 東京女子医科大学
腎臓病総合医療センター・泌尿器科教授
両角國男 名古屋市立大学人工透析部助教授
山口 裕 東京慈恵会医科大学
柏病院病理部助教授

A. 研究目的

良好な移植成績と、より安全な献腎移植に有用なレシピエントの管理についての研究と、移植腎の長期生着成績を向上させることに寄与する臨床病理学的研究を前年度に引き続いて行い、我が国の良質な腎移植を推進させることに寄与する。

良質な献腎移植システムには、緊急手術となる献腎移植の待機期間にの状況を的確に評価することが不可欠である。登録者、透析担当医、ネットワーク関係者・移植医の全てにとって有用な情報を網羅し、情報を蓄積・更新することは極めて重要である。この視点から

の研究を継続した。

一方、移植腎長期生着成績向上に貢献する臨床病理学的研究として、

a)慢性拒絶反応診断基準としての電顕での傍尿細管基底膜多重化・網状化病変の成立機序と慢性移植腎機能の予後予測（長期予後改善へのプロトコール腎生検の有用性）に関する研究

b) 高齢ドナー腎の移植腎機能予後におよぼす病理所見からの研究を行った。

B. 研究方法

献腎移植を希望し待機中の身体状況を正確に評価し、良質な移植を行うための移植希望者手帳の有用性を評価するため、昨年の研究にて試作した手帳を、全国の移植コーディネーター、移植医に発送し、この手帳の有用性評価と改善に関するアンケート調査を実施した（表1a, 1b）。

臨床病理学的研究は、プロトコール腎生検と傍尿細管毛細血管（PTC）基底膜病変については、東邦大学にて担当した。移植後1年

目のプロトコル腎生検27例でのPTC基底膜病変の有無・程度と移植5年後の移植腎機能予後を調査した。5年後の腎機能の良好な安定群(17例)と移植腎機能喪失あるいは血清クレアチニン値が最良値より2倍以上に上昇した慢性拒絶反応群に区分した。PTC基底膜病変の程度を0-3の4段階に分け、隣接しない3本のPTCを各々点数化した平均値を求めた。

PTC基底膜病変の成立機序と慢性拒絶反応の診断指標としての有用性に関する臨床病理学的研究は名古屋市立大学にて担当した。移植後2ヶ月間経過した後の腎生検129件でのPTC基底膜病変の有無と急性病変・慢性病変について検討した。また、非移植腎対照として各種糸球体疾患など82件も検討した。

また、東京女子医科大学での高齢ドナーからの術後5年以降に行われた移植腎生検について、60歳以上の高齢ドナーと40歳以下のドナーからの移植腎の病理所見と腎機能を比較した。

C. 研究結果

アンケートは、移植医からは51.2%のコーディネーターからは44.8%の回収をした。図1に示すように回答者の殆どからこの移植待機者手帳は極めて有用との評価を得た。移植のために待機期間中の医学的情報などの提供を透析施設にお願いすることは57.5%においてすでに行われていた。また、登録時に医師の問診や診察も高率に行われていた(表2)。しかし、登録時のインフォームドコンセントについては、文書で行われることは少なく、行わないとの回答も44%あった(図2)。今回試作した献腎移植待機者手帳のサイズ、デザイン、内容、使用に際しての問題などについては改良を必要とするとの指

摘はなくきわめて高い評価を得ていた。

protocol biopsyにて、PTC基底膜病変を検討した結果を表3と図3に示す。移植1年経過例を移植5年時の予後より安定群(17例)と慢性拒絶反応群(10例)に区分すると、移植1年後の腎生検にて後者は傍尿細管基底膜病変が全例に出現し高度なものが多く、慢性拒絶反応の進行と予後を予測するのに有用であった。その他の指標としては、動脈内膜線維性肥厚の程度が予後に関連していたが、PTC基底膜病変はより優れた指標であった。一方、移植後経過とPTC病変の出現についての解析を図4に示した。移植後1年以内でもPTC病変は急性拒絶反応に関連して33%から50%と比較的高率に出現していた。しかし、慢性拒絶反応の指標となる典型的多重化基底膜変化は1年以降から徐々に増加していった。さらに、移植後何年経過しても急性病変との混在は頻繁に確認され、繰り返す尿細管間質型拒絶反応がこの病変の本体であることを確認した。

表4に、長期生着腎での病理所見を高齢ドナーと若年ドナーに区分して示した。高齢ドナーからの移植腎は明らかに腎機能低下が強く、予後も不良であった。さらに、病理学的には最小動脈硬化や免疫抑制薬性腎障害などの指標となるhyalinosisが強く、巣状糸球体硬化症様病変が極めて高率に出現していた。また、動脈硬化性病変も高度であった。

D. 考察

昨年に引き続き腎移植後レシピエントの管理に関する研究を行った。献腎移植では待機期間中いつでも移植を受けられる良好な状態を保つことが肝要である。この待機者手帳により従来登録時に各施設で行われていた評価に加え、全国共通で十分な情報が供給され、必要な情報が継続的に収集できることの利点が、コーディネーターからも移植医か

らも高く評価された。できるだけ早く全ての献腎移植希望者に利用されることが望まれる。そのためには、利用者からの評価を受け最終的な改訂版を作成するのが今後の課題であり、次年度に行う予定である。

一方、移植後長期生着腎の機能喪失を阻止するには的確な診断に基づく治療対策の確立が不可欠である。この2年間の研究により、近年増加している尿細管間質を主病変とする慢性拒絶反応の進行機序と移植腎機能予後予測への有用性が確認できた。移植腎機能喪失機序には、拒絶反応の免疫因子に加え非免疫因子の関与も大きい。本年度、高齢ドナに注目し動脈硬化性病変の与える影響を検討したが予想どおりに高齢ドナでの組織障害は血管系・糸球体系共に高度であった。長期移植腎機能予後改善に結びつく臨床病理研究をさらに進め、免疫因子と非免疫因子の鑑別と治療対策に繋がるような成果を得るような研究を行いたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Electron microscopic peritubular capillary lesions: a new criterion for chronic rejection. Oikawa T, Morozumi K, et al. Clinical transplantation, in press 1999

2) 移植腎拒絶反応病理診断の進歩と今後の課題. 両角國男他, 泌尿器科紀要. 44: 353-357, 1998

2. 学会発表

1) シンポジウム: 移植 移植腎の病理診断・最近の話題. 第3回日本外科病理学会総会. 1998. 11.7-8. 岡山

2) 傍尿細管毛細血管基底膜多層化病変は慢性拒絶反応の指標として有用である. 日本内科学会総会. 1999. 4月発表予定. 東京

表1a

腎移植手帳に関するアンケート

1、 献腎移植希望レシピエント登録は、どのように行っていますか？

- 県（あるいは多施設にまたがった複数施設）として、一括して行っている
 個々の移植施設として、行っている
 行っていない
 その他 _____

2、 登録時の実施項目は？（実施されている項目を全てチェックしてください）

- 医師の問診
 医師の診察
 コーディネーターの説明
 献腎移植説明としてビデオ・映画など使用
 献腎移植説明としてリーフレットを提供
 組織適合性検査以外の諸検査
 血液生化学検査 HbsAg, HCV, HTLV-1などのウイルス検査
 胸部などのXP 腹部エコー 心電図
 その他 _____
 透析施設からの医療情報提供の提出依頼
 その他 _____

3、 登録時の腎移植手術、免疫抑制療法のインフォームド・コンセント（IC）実施

- 実施していない
 実施している
 IC用の文書を作成している
 IC用の文書を用意していない
 献腎移植希望登録時のICについて意見がありましたらお書きください

4、 今回、試作したような全国統一の腎移植ハンドブックについて

- 必要ない 理由：
 必要 理由：

今回、試作しました腎移植ハンドブックについて具体的にお尋ねします

5. 大きさ 適当 大きすぎる 小さすぎる

意見：

6. 材質 好ましい 好ましくない

意見：

7. デザイン 好ましい 好ましくない

意見：

8. ハンドブックの構成；（腎移植をより理解していただく説明の部と患者さんの医療情報を経時的に記録する部の、2部に大きく分けました）

さらに追加すべき大項目がありますか

9-1. 「第1部 献腎移植の理解のために」の内容についてお尋ねします

さらに追加すべき中項目がありますか

9-2. 日本臓器移植ネットワーク 適当 詳しい やさしい

意見：

9-3. 献腎移植システムの実際 適当 詳しい やさしい

意見：