

臓器移植の基盤整備に関する 臨床的研究

「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

総合研究報告	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
総括研究報告	主任研究者	……長澤 俊彦	杏林大学学長・医学部 第一内科教授	64
分担研究報告				
〔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	68
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－移植実施 施設の院内感染対策と施設管理システム に関するガイドラインの提唱－ 資料…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	……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	73
〔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	91
〔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	94
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	95
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－ABO血液型不適合腎移植にお ける年齢差の成績とそれに及ぼす要因－	……高橋 公太	新潟大学医学部 泌尿器科教授	104
〔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	東京大学大学院医学系 研究科消化器内科教授	120
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	123
4-3	腎移植レシピエントの管理に関する研究 －腎移植レシピエント術前管理と長期予後 改善に関する臨床病理解析について－	……長澤 俊彦	杏林大学学長・医学部 第一内科教授	125

平成11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 久 哉
(九州大学生体防御医学研究所 所長・教授)

- 7-11, 免疫寛容のヒトの応用
1-10, 移植ドナーへの応用による免疫寛容
野本 久 哉 (九州大学生体防御医学研究所 所長・教授)

- 7-12, 動物モデルからヒトへの応用
2-1, 骨髄移植による免疫寛容の誘導と維持
小野 江 和 樹 (北海道大学免疫科学研究所 管理部門教授)

- 2-2, 樹皮細胞の生体を含む移植ドナーへの応用
2-3, 大腸動物 (イヌ) による免疫寛容モデル
に関する研究
藤野 光 憲 (東京医科大学第三内科助教授)

- 2-4, 肺、気管、大腸移植における免疫寛容
の特性に関する研究
矢野 公 正 (産科医療センター助教授)

- 7-13, ヒト臓器移植における免疫寛容の誘導
3-1, 移植ドナー細胞を用いたドナー特異的免疫寛容
法の開発
藤野 光 憲 (北海道大学第一外科助教授)

- 3-2, 生体細胞移植後免疫寛容誘導症例における
免疫寛容の発現
田中 健 一 (京都大学医学部免疫学研究所 京都免疫医学教授)

- 3-3, 臓器ドナー細胞の移植による免疫寛容の
特性に関する研究
野本 久 哉 (東北大学第二外科助教授)

- 3-4, ドナー骨髄細胞移植による免疫寛容の誘導
による免疫寛容の誘導と維持
野本 久 哉 (東北大学第二外科助教授)

- 3-5, 臓器移植におけるCMV感染の誘導・
治療と免疫寛容の関わり
南 浩 一 (宮崎医科大学微生物学助教授)

臓器移植の免疫寛容に関する臨床的研究
主任研究者 系 澤 俊 彦
(杏林大学免疫学第一内科教授)

- 7-11, 臓器移植を維持した臓器移植プロトコル
に関する研究
1-1, 臓器移植後免疫寛容の誘導に関する研究
系 澤 俊 彦 (杏林大学免疫学第一内科教授)

- 1-2, 移植ドナー細胞の免疫寛容の誘導と維持
に関する研究
系 澤 俊 彦 (杏林大学免疫学第一内科教授)

- 7-12, 臓器移植の生体由来ドナーに関する研究
2-1, 臓器移植の生体由来ドナーに関する研究
大島 伸 一 (名古屋大学免疫学助教授)

- 2-2, 臓器移植の生体由来ドナーに関する研究
大島 伸 一 (名古屋大学免疫学助教授)

- 7-13, 臓器移植から臓器ドナー、レシビエント
の選別に関する研究
3-1, レシビエント心の疾患からみたドナー選別
に関する研究
秋田 晴 (大阪大学第一外科助教授)

- 3-2, 生体肝、臓器移植の移植におけるドナー、
レシビエントの組み合わせ
に関する研究
藤野 光 憲 (東京大学医学部外科助教授)

- 3-3, 臓器移植におけるドナー、レシビエントの年齢
差の問題点
高橋 公 太 (新潟大学泌尿器科助教授)

- 7-14, レシビエントの臓器、臓器の管理
4-1, 肝移植レシビエントの管理に関する研究
小島 政 男 (東京大学医学部内科学(消化器
内科学)教授)

- 4-2, 心臓レシビエントの管理に関する研究
野本 久 哉 (大阪大学第一内科助教授)

- 4-3, 腎移植レシビエントの管理に関する研究
野本 久 哉 (杏林大学免疫学第一内科教授)

造血細胞移植と免疫寛容に関する研究
主任研究者 小 寺 良 尚
(名古屋第一赤十字病院造血細胞移植センター長)

- 7-11, 造血細胞移植の免疫寛容の向上に関する研究
1-1, 造血細胞移植の免疫寛容の向上に関する研究
小寺 良 尚 (名古屋第一赤十字病院
造血細胞移植センター長)

- 1-2, 造血細胞移植の免疫寛容の向上に関する研究
池田 尚 夫 (東北大学医学部内科学助教授)

- 7-12, 移植ドナー細胞の免疫寛容の誘導と維持
2-1, HLAのDNAタイピングの普及に関する研究
笠 月 健 彦 (九州大学生体防御医学研究所
遺伝学部門助教授)

- 2-2, HLA抗原以外のヒト抗原に関する研究
1-1, 移植ドナー細胞の免疫寛容の誘導と維持
に関する研究
李 島 聖 彦 (愛知県がんセンター病院
血液化学療法科部長)

- 7-13, HLA多型多態性
3-1, 造血細胞移植における免疫寛容の制御
に関する研究
遠野 茂 隆 (東京大学医学部内科学助教授)

- 3-2, HLA多型多態性と造血細胞移植の
評価と適合に関する研究
小川 啓 哉 (大阪大学分子病態内科学助教授)

- 7-14, 造血細胞移植の免疫寛容の誘導
4-1, 同種造血細胞移植の免疫寛容の誘導に関する研究
原田 宗 根 (岡山大学第二内科助教授)

- 4-2, 同種造血細胞移植の免疫寛容の誘導に関する研究
藤田 知 光 (東海大学血液内科助教授)

- 7-15, 造血細胞移植の免疫寛容の誘導
5-1, 造血細胞移植の免疫寛容の誘導に関する研究
中野 廣 俊 (京都大学大学院医学部研究科助教授)

- 5-2, 造血細胞移植の免疫寛容の誘導に関する研究
河 敏 世 (大阪府立母子保健総合医療センター
小児内科部長)

臓器移植に関する基礎的・臨床的研究
主任研究者 著 藤 英 彦
(名古屋大学医学部第二内科教授)

- 7-11, 臓器移植の生体由来ドナーに関する研究
1-1, 臓器移植の生体由来ドナーに関する研究
著 藤 英 彦 (名古屋大学免疫学助教授)

- 1-2, 臓器移植の生体由来ドナーに関する研究
高橋 恒 夫 (東京大学医学部研究科
細胞分子生物学部門助教授)

- 1-3, 成人臓器移植と幹細胞移植に関する研究
原 宗 (兵庫医科大学輸血部助教授)

- 7-12, 臓器移植における免疫寛容の誘導
2-1, 移植ドナー細胞の免疫寛容の誘導と維持
に関する研究
著 藤 英 彦 (名古屋大学第一内科助教授)

- 2-2, 臓器移植とHLAに関する研究
著 藤 英 彦 (東海大学分子生命科学系
遺伝学部門助教授)

- 2-3, 臓器移植と免疫寛容の誘導に関する研究
重江 知 樹 (名古屋大学第一赤十字病院
助教授)

- 7-13, 臓器移植の免疫寛容の誘導
3-1, 小児臓器移植の免疫寛容の誘導に関する研究
加藤 剛 二 (名古屋第一赤十字病院
小児科助教授)

- 3-2, 小児臓器移植の免疫寛容の誘導に関する研究
加藤 剛 二 (東海大学小児科助教授)

- 3-3, 臓器移植の免疫寛容の誘導に関する研究
西平 浩 一 (神奈川県大井町保健所長)

臓器移植の社会資源整備に向けての研究
主任研究者 (埼玉医科大学 学長)

- 7-11, 臓器移植ネットワークに関する研究
1-1, 臓器移植ネットワークの社会資源整備に関する研究
北川 定 雄 (埼玉医科大学 学長)

- 1-2, 臓器移植ネットワークの社会資源整備に関する研究
寺田 隆 彦 (東京女子医科大学第三外科助教授)

- 1-3, HLA検査と臓器移植のネットワークのあり方に
関する研究
柏原 英 彦 (国立佐倉病院副院長)

- 7-12, 臓器移植の普及に関する研究
2-1, 臓器移植の普及に関する研究
南 浩 (国立小児病院小児医療センター長)

- 7-13, 臓器移植の普及に関する研究
3-1, 臓器移植の普及に関する研究
本 田 和 夫 (本田医学研究所所長)

- 3-2, 海外臓器移植の進捗に関する研究
小 崎 仁 (東京女子医科大学助教授)

- 7-14, 臓器移植に関する研究
4-1, 臓器移植の普及に関する研究
其 野 三 三 (財)日本臓器移植協会理事長)

- 4-2, 臓器移植の普及に関する研究
北村 聡 一郎 (国立循環器センター副院長)

- 7-15, 臓器移植の社会資源整備に関する研究
町野 翔 (上野大学学芸部長・教授)

- 7-16, 臓器移植の社会資源整備に関する研究
北川 定 雄 (埼玉医科大学 学長)

研究要旨: 心・腎・肝に関する臓器移植の基盤整備について四つの研究テーマに分けて10名の分担研究者が平成9年から3年間臨床的研究を行った。その結果、同一テーマの3年間の連続的な研究を通して、各分野で次のごとき成果を得た。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) 脳死体からの臓器提供を増やす最重要課題は、臓器提供施設の負担を減らす環境整備、更なる意思表示カードの普及が必要である、2) 移植に関係する諸施設の院内感染対策を一層徹底させる必要があることを解明した。2. 臓器移植の生着率の向上に関する研究: 1) 腎移植については、長期生着を阻害する五つの危険因子、移植後のリンパ球サブセットの異常、慢性拒絶反応の機序の解明、2) 肝移植については、移植施設が二つに限定されることは臓器搬送の点から無理のあること、肝臓摘出後移植するまでの虚血、及び移植後再灌流による肝細胞障害の機序を実験的に明らかにし、これらを防御する薬物をin vitroで検討した。3. 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に関する研究: 1) 心臓移植については、海外における新生児心臓移植の経験から大きな心臓を移植した場合、移植心は3ヶ月は縮小していくが、それ以後はレシピエントの成長に合わせて大きくなること、小児の心臓移植で肺高血圧を有する例への移植は、大きなサイズの虚血時間の短いドナー心を選択する必要があること、さらに移植後長期生存の予測される小児へ心臓移植は若いドナーからの提供が望ましいこと、2) 腎移植については、小児ドナーからの腎臓は小児レシピエントに移植することが望ましいこと、小児ドナー腎の予後はDRマッチ数には関係なく、レシピエントの年齢が高い方が予後不良であること、ドナー不足の点からABO血液型不適合腎移植が最近行われているが、レシピエント年齢が29歳以下では予後が良く、ドナー年齢が50歳以上では予後が不良であること、3) 生体部分肝移植では、HLA Class Iの適合性が拒絶反応の発生率と関係すること、ドナー年齢の上限を60歳よりさらに引き上げられる可能性のあること、20-40歳代のレシピエント候補者はドナーを得にくいこと、を夫々明らかにした。4. レシピエントの術前、術後の管理に関する研究: 1) 心臓移植については、移植登録患者の心不全に対する薬物治療としてβ遮断薬の適応と有用性、2) 腎移植については、移植を登録して透析施行中の患者の健康管理手帳の作成、慢性拒絶反応の早期診断基準、3) 肝移植については、肝炎ウイルスの超高感度定量的微量測定法の開発、移植後ウイルス性肝炎の再発に対する新しい抗ウイルス療法の開発を研究した。

分担研究者: 杏林大学医学部救命救急センター

島崎修次

北里研究所医療環境科学センター

鈴木達夫

名古屋大学医学部泌尿器科

大島伸一

大阪大学病態制御外科学

門田守人

大阪大学機能制御外科学

松田 暉

東京大学器官病態外科学

幕内雅敏

新潟大学医学部泌尿器科

高橋公太

東京大学器官病態内科学

小俣政男
大阪大学病態情報内科学
堀 正二
杏林大学医学部第一内科
長澤俊彦

A. 研究目的

1997年9月に臓器移植法が成立したが、その後の我が国における臓器移植を円滑に、かつ積極的に推進するために必要な臨床的基盤整備について、臓器提供施設の基盤整備、心、腎、肝移植に限定して移植された臓器の生着率の向上、ドナー・レシピエントの適切な組み合わせ、移植待機時と移植後のレシピエント管理の4項目について、3年間連続して研究を実施し、一定の成果を得ることを目的とした。

B. 研究方法

臓器の提供に始まり、臓器の保存と搬送、移植手術、移植後の管理に至る一連の移植医療の臨床的な基盤を整備するために四つのテーマについて、10名の専門家が夫々の専門領域について研究し、その成果が3年間で一定の結論がでるようにデザインした。

1) 臓器機能を維持した臓器提供過程に関する研究(分担研究者: 島崎、鈴木)

島崎は、救命救急施設を腫とする脳死体からの臓器提供に関する問題点を明らかにするため、自らの所属する救命救急センターにおける実態調査、全国の臓器提供施設へのアンケート調査(脳死体からの移植が実施される前と後2回)を行った。鈴木は、移植に関連する施設の環境汚染度の実態調査を3年連続して実施し、その実態に基づいて移植関連施設の院内感染対策管理システムのガイドラインを作成することを最終的目標とした。

2) 臓器移植の生着率向上に関する研究(分担研究者: 大島、門田)

大島は、腎移植について自験腎移植症例の長期予後を調査し、長期生着を阻害する臨床的要因、長期生着例のリンパ球のco-stimulatory signalの解析、及び動物モデルを用いて慢性拒絶反応機序の解明を試みた。門田は、脳死体からの臓器移植における至適保存条件の確立を最終目標として肝臓について虚血・再灌流障害の機序を解明し、その結果に基づいて、その障害発生を抑制する諸因子について動物モデルを用いて検討した。現在脳死肝移植は2施設に限定されているが、都道府県の県庁所在地から、この2施設への臓器搬送時間についての検討を行った。

3) 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に関する研究(分担研究者: 松田、幕内、高橋)

松田は、とくに小児の心移植について、サイズの大きい成人の心臓を小児に移植した場合の移植心の病態、レシピエントの原疾患が移植心に与える影響について、米国の例について後向き研究を実施した。また、我が国と海外で心臓移植を受けた日本人症例のドナー年齢が移植心に与える影響の解析を行った。幕内は、生体部分肝移植について自験例を中心にドナー・レシピエントのHLA適合性、ドナー年齢とレシピエント肝機能に与える影響、移植希望者の年齢とドナー候補者との関係について検討した。高橋は、腎臓移植についてとくに小児ドナー腎にどのようなレシピエントを選択すべきか臓器(腎)移植ネットワークの関東甲信越ブロックで実施された事例を調査して、小児ドナーからの献腎移植の適切な選択基準の検討と我が国におけるABO血液型不適合腎移植症例の予後調査を実施した。

4) レシピエントの術前、術後管理に関する研究(分担研究者: 小俣、堀、長澤)

堀は、大阪大学心臓移植検討会で心臓移植の適応が検討された重症心不全患者のレシピエントデータを作成し、移植適応を3ランクに分けて長期観察を行い、また良い条件で移植が受けられるようにβ遮断薬を主とする薬物療法を検討した。長澤は、腎移植を登録して透析治療を受けながら待機しているレシピエントの移植前の健康管理手帳(献腎待機手帳)の作成、レシピエントのより良い管理を目的とした移植腎の臨床病理学的研究を実施した。小俣は、肝移植の良い適応症例を決定するために、原発性胆汁性肝硬変の予後、急性肝炎重症化の予測モデルを作成し、多施設による前向き試験の実施、レシピエントの移植後B型肝炎の再発に対処する抗肝炎ウィルス薬剤の開発の基礎的研究を行った。

(倫理面への配慮)

臨床研究の実施にあたっては、すべての患者に研究の目的を説明して、インフォームドコンセントを取り、患者の人権擁護、プライバシーの確保に留意し、患者の不利益にならないよう十分な配

慮をした。

C. 研究結果

1. 臓器機能を維持した臓器提供過程に関する研究: 脳死となった患者家族の意識調査から、我が国において脳死体からの臓器移植が実施された以降、脳死と判定された患者家族の80%が脳死という病態を理解しており、50%が臓器提供に前向きな意思を持っていることが明らかになった。全国370の臓器提供施設へのアンケート調査では、脳死移植が実施された後の調査でドナー発生時の準備状況(倫理委員会の設置、マニュアル作成、模擬者をを用いたシミュレーション等)が着実に進行していた。しかし一方では、多くの施設で過剰な報道を非難する傾向が認められた。なお、提供施設への意思表示カードを持った救急患者の入院は、1%から24.2%への増加を示していた。移植実施16施設、提供25施設の院内の細菌感染をはじめとする環境汚染度の実態調査を3年間連続して実施し、その結果に基づいて臓器移植施設の感染対策、環境管理システムのガイドラインを作成した。

2. 臓器移植の生着率向上に関する研究: 全都道府県から脳死肝移植認定施設(京都大学病院;京都市、信州大学病院;松本市)までの所要時間及び登録した全レシピエント候補者について、移植施設までの所要時間算定した結果、移植施設が2施設に限定されている現況は、肝保存にとって過酷なことを明らかにした。実験的に肝虚血、再灌流障害に対してカルシウム依存性蛋白分解酵素カルパインの制御が必要であり、その手段としてステロイド薬、抗酸化剤等9種類の薬剤が有用なこと、アデノシン輸送阻害薬が虚血、再灌流障害に有効なこと、肝低温保存障害の抑制に好中球プロテアーゼ阻害薬、IL-1 β 、TNF- α 合成阻害薬が有用なことを証明した。死体腎移植233例中190例が1年以上の移植腎の生着をみた。この1年生存率を100%とした生着率は2年92.2%、3年82.8%、5年72.3%であった。このうち57例が慢性拒絶反応(36例)、晩期急性拒絶反応(15例)、原疾患の再発(3例)、患者死亡(3例)で移植腎を喪失した。多変量解析の結果、腎機能廃絶に至る危険因子として晩期急性拒絶反応、ドナー年齢(55歳以上)、退院時移植腎機能(S-Cr 2mg/dl以上)、レシピエント体重(50Kg以上)、HLA-DR抗原不適合(1抗原以上)、冷阻血時間(450分以上)が危険率5%以下で有意に悪影響を与える因子とし判明した。さらに長期移植腎生着患者では、リンパ球にco-stimulatory signalの障害を生じて移植腎に対して免疫寛容状態になっている可能性、

動物モデルの検討から、慢性拒絶反応がマクロファージによって引き起こされる可能性を明らかにした。

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: 米国Roma Linda大学の新生児心臓移植52例について移植後経時的に移植心の重量を計測した結果、ドナー心の大きさにかかわらず、移植後レシピエントは正常に成長し、大きなドナー心を移植した場合には移植心は移植後3ヶ月程度は縮小し、その後はレシピエントの成長に合わせて大きくなった。Roma Linda大学の小児心臓移植195例について、肺高血圧による心不全の発症を検討した。その結果、肺高血圧に基づく移植心不全に陥る症例は1歳以上の症例に有意に多く、すべて先天性心疾患患者であった。移植後肺高血圧が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と考えられた。日本人で海外渡航による心臓移植を受けた3例、日本で移植を受けた1例、都合4例(ドナー年齢14、15、17、44歳)について、ドナー年齢が移植心に及ぼす影響を検討した結果、ドナー移植心の安静時心拍数、冠動脈病変に関係している可能性が示された。東京大学及び信州大学で実施された生体部分肝移植を受けた85例のうち、生存例が78例(91.7%、観察期間1ヶ月から7年6ヶ月)で、拒絶反応は23例(27.1%)に経験された。これらの症例についてHLA適合性と拒絶反応、生存率、合併症との関係について検討した結果、HLA Class Iの適合性が移植後拒絶反応の発生率と相関することが明らかにされた。生体部分肝移植ドナーの年齢上限が現在のところ60歳としているが、この範囲内では黄疸の推移からみたレシピエントとの肝機能には年齢による差異は認められなかった。一方、肝移植を希望する20歳代後半から40歳代前半のレシピエント候補者には、生体部分肝移植ドナーが得にくい事実がつかめた。日本臓器移植ネットワーク(前日本腎移植ネットワーク)に登録して献腎移植した症例は、1995年4月から1999年1月まで628例であり、そのうち15歳以下の小児ドナーからの移植は、20例39腎であった。この小児腎移植についてドナー年齢は1歳から15歳の間に分布し(平均年齢8.7歳)、レシピエント年齢は7歳から61歳(平均年齢28.2歳)であった。15歳以下のレシピエントは18例、16歳以上が21例であった。1年後の予後を33例について検討すると、15歳以下では23%、16歳以上では38%が腎機能廃絶している。1989年1月から1998年12月までに全国41施設で実施された213例のABO血液型不適合腎移植において、レシピエントとドナー年齢が長期予後に及ぼす影響を検討した。レ

レシピエント年齢では29歳未満、とくに15歳以下の小児例では長期予後がよく、ドナー年齢では50歳以上はそれ未満の年齢に比べて長期予後が悪かった。

4. レシピエントの術前・術後管理に関する研究: 大阪大学心臓移植適応検討委員会で移植がただちに適応と判定されるAランク、近い将来、移植の適応となる可能性のあるBランク、現時点では移植適応外と判定されるCランクの3ランクに分けてランク別に心機能、投薬内容、生命予後を検討した。検討80症例(年齢1-63歳、平均41歳)のランクはA 27例、B 17例、C 36例である。A、Bランク症例を初回判定時より経過観察中ずっとAにとどまるAA群、経過中BよりAAに移行したBA群、初回Bで経過中もBにとどまるBB群に分けて生命予後を比較すると、AA群の1年生存率は48%、2年で24%、BA群は1年14%、2年0%、BB群は1、2年ともに94%であった。一方、登録待機患者の薬物治療について、心室頻脈を有する重症心不全患者では抗不整脈剤単独投与はむしろ生命予後に逆効果であり、β遮断薬の投与が生命予後を改善していることを明らかにした。肝移植後肝炎ウイルス再感染防止のために、PCR法を用いた肝炎ウイルスの超高感度定量的検出法を確立した。また、B型肝炎ウイルスDNA transfectionによるin vitro感染系を確立し、ウイルス複製能力、薬剤感受性を検討した。その結果、lamivudine 耐性B型肝炎ウイルスに有効な抗ウイルス薬剤(逆転写酵素阻害薬)を開発した。死体腎移植を登録して待機中の透析症例に移植登録手帳の素案を作成し、患者、透析医、移植医、移植コーディネーターの意見を聴取した上で最終案を作成した。移植腎の臨床病理学的研究として、1) 移植腎生検に関するアンケート調査を168施設に送付し、104施設より回答を得た。タクロリムスの腎毒性をepisode biopsy 群(16例)とnon-episode biopsy (23例)に分けて検討したところ、タクロリムス腎毒性は前者で8%に認められ、後者で軽度の慢性毒性を認めた。新しい慢性拒絶反応診断指標として、電顕的に傍尿細管毛細血管基底膜多重化病変が特異性の高いことを明らかにした。長期生着腎の病理所見から高齢者ドナーからの移植腎の組織障害が動脈系、糸球体いずれも高度で、長期予後不良となる原因のひとつであった。

D. 考察

3年間の研究で今後の更なる臓器移植の臨床的基盤整備につながる成果を得ることができた。大きな成果のひとつは、臓器移植施設における院内感

染対策となる施設管理システムの標準的ガイドラインを作成したこと、最も移植登録患者の多い腎について献腎待機手帳が作成されたことである。後者は透析中の移植待ちの症例の健康管理にも有用である。脳死体からの臓器移植法案が成立した1998年10月から2000年3月までの間に我が国ではわずか5例の脳死体からの移植が行われたにすぎない。しかし、この間に国民の脳死と脳死移植に関する関心は確実に増えて、意思表示カードを所持する救急患者が多くなってきたことが判明した。反面、臓器提供施設では救急医の精神的、身体的負担及び施設の経済的負担の増えたことが調査で示された。今後脳死体からの臓器提供を増やすためには、意思表示カードの更なる普及と同時に、救急医療施設の負担を少しでも減らす環境整備が重要である。臓器を摘出してから移植が実施されるまでの時間は、長期予後を大きく左右する因子である。肝臓移植施設は2カ所に限定されているが、臓器搬送、また待機患者の移動に問題があることが、シミュレーションで示された。今後解決すべき大きな問題点のひとつである。肝臓の虚血、再灌流障害の予防と治療、摘出された肝臓の保存時間の延長に役立つ薬剤の開発、移植後ウイルス性肝炎の再発の予防と治療に有用な抗肝炎ウイルス薬の開発は、今後の臨床応用が期待される研究成果である。生体部分肝移植のレシピエントが20-40歳代であると、ドナーが得難いことが明らかにされたが、この事実は、脳死下肝移植が一層推進されるべき根拠となる。心臓死から臓器提供を受けられる腎移植は歴史が最も長く、かつ待機患者が最も多い。長期生着を妨げる要因の解析、長期生着例の免疫状態の解析、慢性拒絶反応の機序と早期診断法の確立など、みるべき成果が多い。ABO型血液型不適合の腎移植の予後が必ずしも悪くないことも立証された。数少ない小児ドナーからの腎移植の可及的小児レシピエントを選択すべき理論的根拠が示されたことは、今後のレシピエント選択基準を考えてゆく上に大切なデータである。心移植について、大きな心臓を小児に移植しても特に大きな問題のないことが、後向き検討で明らかにされたことは、今後のレシピエント選択基準を考える上で重要である。移植待ちの重症心不全患者の治療薬の研究成果は、良い条件で心移植を受けるために重要である。ドナーの年齢が移植心にどのような影響を与えるかの研究が開始されたが、まだ我が国で症例数が少ないので、今後さらに症例数を増やしての検討が必要と思われる。

E. 結論

3年間の研究で、今後の臓器移植の臨床的基盤整備につながる次の諸成果を得ることができた。

- 1) 脳死体からの臓器移植を円滑に促進するためには、更なる意思表示カードの普及と臓器提供施設の負担を軽減する環境を整える必要がある。
- 2) 移植に関係する諸施設の院内感染をはじめとする環境汚染対策をより徹底させる必要がある。そのためのガイドラインを作成した。
- 3) 摘出肝臓の障害を最小限にとどめ、移植までの臓器保存に有用な薬物治療の基礎的研究を行った。今後臨床応用への研究が必要である。生体部分肝移植ではHLA適合性、ドナーの年齢上限の引き上げの可能性、グラフト肝の機能について諸種の事実を明らかにした。
- 4) 腎移植については、長期生着を妨げる因子、可能にする因子の解明、ドナー・レシピエントの年齢、ドナー腎のサイズに関する検討、移植待ちの透析患者のための手帳の作成、長期生着例の臨床病理学的研究での一定の成果を得た。
- 5) 心移植については、成人の心臓を小児に移植した時の移植心のサイズ、機能の変化を明らかにした。肺高血圧を有する小児例の心移植の問題点を指摘した。移植待ちの重症心不全患者に対して、 β 遮断薬の有用性を明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・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り組み—臓器提供施設としてのあり方—。外科 61:1125-1134, 1999.
- ・鈴木達夫: 移植施設・提供施設の院内感染防止対策と移植管理システムに関する研究。日本臨床環境医学会誌 7(2): 124, 1998.
- ・Ono Y, Ohshima S, et al: Depressed expression of CD28 antigen on lymphocyte in long term kidney transplant patients. Transpl Proc. 30:1164-1166, 1998.
- ・Mizutani K, Ono Y, Ohshima S, et al: Low MLR stimulation index and depressed CD28 antigen recipients. Transpl Proc. 30:2970-2973, 1998.
- ・Tajre LC, Martin X, Ishibashi M, et al: In vivo effects of monoclonal antibodies rat beta (2) integrins on kidney ischemia-reperfusion injury. J.Surg.Res. 87:32-38, 1999.
- ・Ishibashi M, Miyamoto S, Nojima M, et al: Elimination of the adverse effects of tacrolimus-based induction therapy by a 5-day exposure of optimal steady-state blood concentration in renal transplant patients in the early postoperative period. Trans Proc. 31(7):2761-2762, 1999.
- ・Wang M, et al: Determination of a safe vascular clamping method for liver surgery. Arch Surg. 133: 983-987, 1998.
- ・梅下浩司、門田守人: 臓器保存の進歩。日外会誌 99:776-780, 1998.
- ・Ikeda M, Aeiyoahi H, Sakon M, et al: A role for local calcium gradients upon hypoxic injury in human umbilical vein endothelial cell. Cell Calcium 24(1): 498-57, 1998.
- ・Shimamura T, Zhu Y, Zhang S, et al: Protective role of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury of the liver. J.Am.Coll Surg. 188(1): 43-52, 1998.
- ・Soejima Y, Yanaga K, Nishizaki T, et al: Effect of specific neutrophil elastase inhibitor on ischemia/reperfusion injury in rat liver transplantation. J.Surg. Res. 86:150-154, 1999.
- ・梅下浩司、門田守人: 肝保存の実際とその理論的背景。外科 61(10): 1071-1075, 1999.
- ・松田 暉、福篤教偉、吉龍正雄: 心臓移植と生体反応。適応医学 2000 (in press)
- ・Yoshitatsu M, Ohtake S, Fukushima N, et al: Assessment of autonomic reinnervation of cardiac grafts by analysis of heart rate variability. Transplant Proc. 2000 (in press).
- ・Oda A, Morozumi K, Uchida K: Histological factors of 1-h biopsy influencing the delayed renal graft function and outcome in cadaveric renal allografts. Clinical Transplantation 13(Suppl 1): 6-12, 1999.
- ・Saisu K, Morozumi K, Suzuki K, Fujita K.: Significance of interstitial lesions as the early indicator for acute vascular rejection in human renal allografts. Clinical Transplantation 13(suppl 1): 17-23, 1999.
- ・Oikawa T, Morozumi K, Koyama K, et al: Electron microscopic peritubular capillary lesions: a new criterion for chronic rejection. Clinical Transplant. 13(suppl 1): 24-32, 1999.
- ・Takeuchi O, Oikawa T, Koyama K, Morozumi K, et al: Multilayering of peritubular capillary is a specific criterion for immunologic chronic rejection: does humorak factor contribute to the pathogenesis of peritubular capillary lesions in chronic rejection? Transpl. Proc. 32 (in press).
- ・両角國男、武田朝美、打田和治: 免疫抑制薬によ

- る腎障害. 腎と透析 47(3): 357-364, 1999.
- 両角國男、及川 理、竹内 意、武田朝美、打田和治: 慢性拒絶反応の病態と治療戦略. 腎と透析 47(4): 487-493, 1999.
 - Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, Omata M, et al: 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* 29:939-945, 1999.
 - Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, Omata M, et al: Susceptibility of lamivudine-resistant hepatitis B virus to other reverse transcriptase inhibitors. *J.Clin. Invest.* 103:1635-1640, 1999.
 - 堀 正二、他: 内科医のための心臓移植ハンドブック. 大阪大学出版会 1999年.
 - Hori M, et al: Applausive Launch of Cardiac Transplantation in Japan. *J.Circulation Journal* 2000 (in press).
 - 松田 暉、堀 正二、他: 臓器移植法制定後初めて行われた脳死からの臓器移植心臓移植症例報告. 日本医事新報 No.3926 p20, 1999.
 - Koretune Y, Hori M, et al: Natural history of patients referred to the Osaka University Cardiac Transplant Program in relation to their mediation. *Transpl. Proc.* 30(1): 94-95, 1998.
 - 高橋公太: ABO血液型不適合腎移植研究会、ABO血液型不適合腎移植—アンケート調査結果報告. 今日移植 12:642-652, 1999.
 - Tanabe T, Takahashi K, Ota K, et al: Long-term results of ABC-incompatible living kidney transplantation. *Transplantation* 65:224-228, 1998.
 - 高橋公太: ABO血液型不適合腎移植. 移植 33:145-160, 1998.
 - 長谷川友紀、雨宮 浩、高橋公太、他: 小児腎臓移植レシピエント選択基準についての検討. 透析会誌 32:1397-1400, 1999.
 - 高橋公太: 超長期透析患者と腎移植—超長期透析患者における死体腎移植の経験を通して. 日泌尿会誌 88:905-908, 1997.
 - 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. 今日移植 11:823, 1998.
 - Uchida K, et al: ABO-incompatible renal transplantation-dissociation of ABO antibodies. *Transplant Proc.* 30:2302-2303, 1998.
 - Takayama T, Makuuchi M, Kawarasaki H, et al: Hepatic transplantation using living donors with aberrant hepatic artery. *J.Am.College of Surgeons.* 184:525-528, 1997.5.
 - Harihara H, Makuuchi M, Sakamoto Y, et al: A simple method to confirm patency of the graft bile duct during living-related partial liver transplantation. *Transplantation.* 64:535-537, 1997.
 - Harihara Y, Makuuchi M, Takayama T, et al: A simple method to Avoid a Biliary Complication After Living-Related Liver Transplantation. *Transpl. Proc.* 30:3199, 1998.
 - Harihara Y, Makuuchi M, Takayama T, et al: Venoplasty of Recipient Hepatic Veins in Living-Related Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 30:3205, 1998.
 - Kita Y, Uchida S, Ogawa A, Makuuchi M, et al: New Methods to Detect Donor-Type DNA in HLA-DRB1-Matched Living-Related Liver Transplant Recipients. *Transpl.Proc.* 30:3493-3495, 1998.
 - Sakamoto Y, Harihara Y, Nakatuka T, Makuuchi M, et al: Rescue of liver grafts from hepatic artery occlusion in living-related liver transplantation. *British J. Surgery* 86:886-889, 1999.
 - Harihara Y, Makuuchi M, et al: Portal venoplasty for recipients in living-related liver transplantation. *Transplantation.* 68(8): 1199-1200, 1999.
 - Nakatsuka T, Takushima A, Harihara Y, Makuuchi M, et al: Versatility of the inferior epigastric artery as an interpositional vascular graft in living-related liver transplantation. *Transplantation* 67(11): 1490-1492, 1999.
 - 針原 康、幕内雅敏: 異種移植. *Pharma Medica* 15:45-50, 1997.
 - 針原 康、幕内雅敏: 生体部分肝移植. *日本内科学会誌* 86:1055-1061, 1997.
2. 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り組み—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.
 - 田中秀治、徳永尊彦、和田貴子、島崎修次: 救急施設における臓器提供上の諸問題—353提供施設へのアンケート結果から—. 第27回日本救急医学会総会、東京、平成11年11月11日.
 - 近藤哲志、小野佳成、水谷一夫、大島伸一、他: 移植腎の免疫寛容に関する研究. 第33回日本移植学会総会. 1997.9.18.
 - Kondo T, Ono Y, Mizutani K, Kamihira O: Unresponsiveness of MLR long-term transplant. 5th Asian Society of Transplantation. 1997.12.5.

- Ono Y, Hattori R, Kamihira O, Ohshima Y, et al: Depressed expression of CD28 antigen on lymphocyte in long-term kidney transplant patients. The International Congress on Immunosuppression in Oelando, 1997.12.12.
 - 水谷一夫、小野佳成、大島伸一、他: 生体腎移植長期生着例におけるリンパ球の表面マーカーの変化と免疫寛容の検討. 第34回日本移植学会総会. 1998.12.2.
 - Kamihira O, Ono Y, Ohshima S, et al: Successful use of graf from marginal donors in non-heart beating renal transplantation. 6th Asian Society of Trans-plantation. 1999.9.5.
 - Kato M, Ono Y, Ohshima S, et al: In-situ renal cooling for kidney transplantation from non heart-beating donors. 6th Asian Society of Transplantation. 1999.9.5.
 - 近藤隆夫、小野佳成、大島伸一、他: 1年以上生着した献腎移植における移植腎機能廃絶症例の検討. 第32回日本腎移植臨床研究会、1999.3.4.
 - 王 蒙、他: 肝虚血再灌流傷害に対するステロイド効果. 第34回日本移植学会総会、1998.12.2.
 - 梅下浩司、左近賢人、岸本慎一、他: Ca²⁺依存性蛋白分解酵素calpain- μ に着目した肝虚血再灌流傷害の機構解析と傷害抑制の試み. 第99回日本外科学会総会. 1999.3.
 - 岸本慎一、梅下浩司、左近賢人、他: ステロイドによる肝虚血再灌流傷害の抑制—Ca²⁺依存性蛋白分解酵素の活性化からみた検討. 第99回日本外科学会総会. 1999.3.
 - 高橋公太、他: 移植腎の臨床病理学における最近の進歩—長期生着を求めて—. 第40回日本腎臓学会、新潟、1997.
 - 高橋公太(特別講演): 献腎移植について. 第2回腎移植セミナー. 大分、1998.
 - 高橋公太(教育講演): 内科・小児科の腎移植への関わり方. 第29回日本腎臓学会東部学術大会、宇都宮、1999.
 - Uchida K, et al: Excellent outcome of ABO-incompatible renal transplantation under the guardraple thepapy. 第36回ヨーロッパ透析・移植学会、マドリッド、1999.
 - 幕内雅敏、針原 康、高山忠利、他: 生体肝移植 13例全例成功. 第33回日本移植学会総会. 大阪、1997.9.16.
 - 針原 康、幕内雅敏、高山忠利、他: 生体部分肝移植におけるグラフト胆管主要分枝開存の簡便な確認法. 第33回日本移植学会総会. 大阪、1997.9.16.
 - 針原 康、幕内雅敏、高山忠利、他: 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.
 - 渡辺 稔、高山忠利、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.
 - 北 嘉昭、針原 康、幕内雅敏、他: B型肝硬変に対する成人生体肝移植. 第53回日本消化器外科学会総会、京都、1999.2.17.
 - 針原 康、幕内雅敏、河原崎秀雄、他: ドナーからみた生体部分肝移植の適応拡大とその限界. 第61回日本臨床外科学会総会. 東京、1999.11.24.
 - 針原 康、幕内雅敏、川崎誠治、他: 生体部分肝移植におけるHLA適合度の影響. 第99回日本外科学会総会. 福岡、1999.3.24.
- (論文発表、学会発表とも、数が極めて多いので、代表的なものに限って記載した)
- G. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)
1. 特許取得
とくになし
 2. 実用新案登録
とくになし

研究要旨 臓器移植の基盤整備について、1)臓器機能を維持した臓器提供プロセス、2)臓器移植の生着率向上、3)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、4)レシピエントの術前・術後の管理、の4分野に分けて臨床的研究を実施した。1)については、臓器提供施設の負担を減らす環境整備が脳死体からの臓器提供を増やす最重点課題であることを明らかにし、かつ移植関連施設の院内感染防止対策と施設管理システムの指針を作成した、2)については、移植腎の長期生着を阻害する諸因子を臨床的ならびに免疫学的に解析し、かつ慢性拒絶反応の機序を解明し、肝臓摘出から移植までの臓器の保存を向上させ、かつ肝臓の虚血と再灌流障害を抑制する薬物開発の基礎的検討を行った、3)については、ドナーとレシピエントの年齢差の検討を中心に適切な組み合わせを検討した、4)については、移植待機重症心不全患者の薬物コントロール、腎移植待機手帳の作成と慢性拒絶反応の早期診断、肝移植後レシピエントにウィルス性肝炎が再発した時の早期ウィルス検出法と抗ウィルス薬の開発について検討した。その結果、すべての領域で今後臓器移植を推進する臨床的基盤整備について一定の成果をあげることができた。

研究組織

分担研究者

島崎修次 杏林大学医学部救急医学教授
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 大阪大学病態制御外科学教授
松田 暉 大阪大機能制御外科学教授
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
小侯政男 東京大学医学部器官病態内科学教授
堀 正二 大阪大学病態情報内科学教授
長澤俊彦 杏林大学医学部第一内科教授

例が実施されたに過ぎない。本研究はこの実態をふまえて、我が国における脳死体からの臓器提供を増やし、円滑に移植が実施され、その長期成績が向上するための基盤を整備することを研究の目的とした。本年度は3年間の研究の最終年度にあたるので、3年間の研究を総括することも目的とした。

B. 研究方法

臓器の提供にはじまり、臓器の保存と搬送、移植手術、移植後の長期管理までの一連の移植医療の流れについて、四つのテーマに分けて10名が夫々の専門分野の研究を担当した。

1)臓器機能を維持した臓器提供過程に関する研究(島崎、鈴木)

2)移植臓器の生着率の向上に関する研究(大島、門田)

3)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に関する研究(松田、幕内、高橋)

4)レシピエントの術前、術後管理に関する

A. 研究目的

臓器移植法が1997年9月に成立してから脳死体からの臓器移植は最初の例が1999年2月に実施されたが、2000年3月までにわずか4

る研究(小俣、堀、長澤)

臨床的研究については、すべての研究対象者の人権擁護とプライバシーの確保に徹底して配慮し、十分なインフォームドコンセントを取ってから研究を実施した。

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、救命救急センターへ搬入され、脳死と判断されたドナー候補者家族の脳死と移植についての意識調査と臓器提供施設の脳死体からの移植への準備状況についてアンケート調査を行った。その結果、脳死と判断された家族の80%が脳死という病態を理解しており、さらに50%が臓器提供に前向きな意志を示していた。一方、アンケート調査の結果では一例目の脳死下臓器提供を境にしてドナー発生時の準備状況は着実に進んでいた。しかし、提供病院の移植にかかわる報道の姿勢に対する批判と臓器提供側医師の精神的・肉体的負担の増加がうかがわれた。また、救急病院を受診する患者の意思表示カードを持つ率の増加が認められた。鈴木は、移植医療に関連する施設の細菌感染を始めとする環境汚染について3年間連続調査を続け、その成果をふまえて移植実施施設の病院内感染対策と施設管理システムのガイドラインを提唱した。2)移植臓器の生着率向上に関する研究：大島は、移植腎の長期生着を阻害する因子としてドナー年齢(55歳以上)、ドナー死因原因(脳血管障害)、レシピエント移植前高血圧、慢性拒絶反応、晩期急性拒絶反応の5要因をあげた。また、長期生着例の免疫学的特徴についても明らかにした。門田は、肝臓の虚血・再灌流及び保存・再還流による肝細胞障害についてin vitroとin vivoの系で検討し、血管内皮細胞の虚血障害は細胞内Ca濃度の上昇-細胞質プロテアーゼ・カルパインの活性化-細胞骨格の破壊というプロセスで進行すること、アデノシンの輸送阻害薬が肝虚

血・再還流障害を抑制すること、IL-1 β ・TNF- α 合成阻害薬が肝低温保存・移植による障害を抑制することを明らかにした。

3)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に関する研究：松田は、昨年までに成人の大きな心臓を小児に移植した時、いったん移植心は小さくなり、小児の成長に合わせて再び肥大することを米国の例について明らかにしたが、今年度は日本人の海外渡航移植例3例と本邦移植例1例のドナー年齢が移植心に及ぼす影響を検討し、生命予後の長いことが期待される小児には若いドナーからの提供が望ましいことを明らかにした。幕内は、生体部分肝移植について、20歳代後半から40歳代前半のレシピエント候補ではドナーの得られる率の低いこと、ドナー年齢の移植後肝機能に与える影響は比較的軽いので、ドナー年齢の上限を引き上げることが可能なこと、他の条件がほぼ同一のドナー候補がいる場合には、HLAクラス1の適合性を考慮に入れたドナー選択が合理的なことを明らかにした。高橋は、ABO血液型不適合腎移植においてレシピエントとドナー年齢が長期予後に及ぼす影響を検討し、レシピエント年齢では29歳未満、とくに15歳以下の小児例で長期の成績が極めて良いこと、ドナー年齢では50歳以上はそれ未満に比べて長期予後は不良であることを明らかにした。

4)レシピエントの術前・術後管理に関する研究：堀は、心移植待ちをしている重症心不全患者で心室頻脈を有する例には β 遮断剤の投与が生命予後を改善すること、心移植適応判定でハイリスク症例の早期発見と厳格な管理が生命予後を改善することを明らかにした。小俣は、肝移植後B、C型肝炎の再発に注目し、B、C型肝炎ウィルスの超高感度定量的検出法を確立し、またラミブジン耐性B型肝炎ウィルスに対する新たな抗ウィルス薬を開発した。長澤は、腎移植待機患者に対する献腎移植希望手帳を透

析医、移植医、コーディネーターの評価を経て完成した。また、慢性移植腎機能喪失の原因に関する臨床病理学的な研究を実施し、慢性拒絶反応の早期診断指標を提唱した。

D. 考察

我が国で脳死体からの臓器移植が4例行われた前と後での臓器提供施設における患者遺族と提供医師側の問題点を指摘した島崎の研究は、今後脳死体からの移植を円滑に増加させるためには、さらなる意思表示カードの普及とともに、提供施設側の負担を少しでも取り除く環境整備を早急に行うことが重要なことを明らかにした。一方、鈴木は移植にかかわる諸施設の経年的調査で院内感染をはじめ環境汚染に関する整備がいまだ完全とはいえず、施設による差異が存在する事実を明らかにし、院内感染対策と環境システムの整備に関するガイドラインを作成した。今後この指針を参考にして、移植に関連する施設の環境汚染に対するクリーン度をさらに高める必要のあることが認識された。最も歴史の長い腎移植に関しては、長期生着及び生存例が増えているが、それでも5年生着率は生体腎移植70%、死体腎移植50%とまだ改善の余地がある。この問題に関して、大島、高橋、長澤らは夫々別の視野から検討を加えた。ドナー年齢が高いと生着率の悪いことは一致した成績であり、とくに小児については年齢のなるべくマッチしたドナーからの移植が必要なが示された。慢性拒絶反応の機序のさらなる解明、慢性拒絶反応の早期診断基準が示されたことも予後改善につながる研究成果である。ABO血液型不適合の腎移植でも長期予後は適合例に比べてそれほど劣らない事実が示されたことは、ドナー不足の今日、重要な情報である。また腎移植を待機して透析治療を続けている患者に対する移植待機手帳は、患者の健康管理に有用であるのみならず、透析医、移植医、コーディネーター

にとってでも有用であり、今後幅広く活用されることを期待したい。生体部分肝移植に関しては、我が国で誇るべき実績がある。幕内は20-40歳代のレシピエントにとってはドナー不足であることを示したが、この点からも脳死体からの肝移植の普及が望まれる。一方、年齢の高いドナーからの生体部分肝移植でレシピエントの肝機能障害が軽いことは、ドナー年齢の上限を引き上げることのできる可能性を示した点で明るい情報である。門田は摘出肝の阻血、及び移植後再灌流障害の機序の解明とそれを阻止する種々の薬剤の基礎的研究を行った。この基礎的研究の成果が近い将来、臨床応用への研究につながることを期待される。小俣の肝移植後ウィルス肝炎再発の予防と新しい抗ウィルス薬の開発の研究も近い将来臨床応用が可能になることを期待できる成績である。松田のドナーとレシピエントの心臓のサイズに関する米国例についての後向き研究、さらに日本人の心移植4例についてのドナー年齢が移植心に及ぼす影響についての研究から、移植後生命予後の長いことが期待される小児の心移植は若いドナーからの移植が好ましいことが明らかにされた。堀は移植待機の重症心不全患者で心室頻脈を有する例にはβ遮断薬の投与が生命予後の改善に有用なことを明らかにし、時々刻々と状態の変化する心臓移植待機登録患者では、早期にハイリスク症例であることの診断とその管理が大切なことが認識された。

E. 結論

臓器移植に関する臨床的基盤整備に関して、臓器提供過程、移植臓器の生着率の向上、ドナー、レシピエントの適切な組み合わせ、レシピエントの移植前・移植後の管理の四つの視点から研究を3年間実施した。その結果、4領域すべてで今後の臓器移植の普及と発展に役立つ成果を得ることがで

きた。

F. 研究発表

分担報告書に記載した。

G. 知的所有権の取得状況

なし

分担研究報告

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助教授）
研究協力者 徳永尊彦（国立東京災害医療センター）

研究要旨 平成11年2月の第一例目の脳死下臓器提供から約一年が経過するが、いままでに4例の脳死下臓器提供がなされ本格的な移植時代を迎えた。しかし、現法ものもとで移植医療が我が国に定着していくためには脳死という病態や臓器移植の必要性が国民に広く理解され意思表示カードの普及が最低条件である。加えて、いままで臓器移植医療においては移植側の体制整備は進んできたもののドナー候補者が運び込まれる臓器提供施設における協力体制整備は決して十分とは言える状態ではないことに問題がある。このような理由からわれわれは脳死となったドナー候補者家族の意識調査を行ない、脳死の病態や移植医療に対する理解度をはかるとともに、脳死下臓器提供の前後で2年にわたり臓器提供指定施設の臓器提供者への準備状況を調査し、提供施設がかかえる諸問題を分析した。この結果、脳死と判断された患者家族の80%が脳死という病態を理解しており、さらに50%が臓器提供に前向きな意志を示していた。さらなる意思表示カードの普及が望まれるところである。つぎに全国約370の臓器提供施設におこなったアンケート調査では、臓器提供施設におけるドナー発生時の準備状況は一例目の脳死下臓器提供を境に着実に改善していた。とくに、倫理委員会等の脳死の判定を行いうる委員会の設置は95%をこえ、施設独自のマニュアル作成は80%の施設でなされ、机上や模擬者を用いたシミュレーションは30%の施設ですで行われていた。おそらく法施行後一年もなかった脳死下臓器提供が現実のものとなり、提供側の認識が高まったものと考えられている。しかし、多くの施設が移植に関わる報道の姿勢に関して、過剰な報道合戦を非難する傾向が認められた。提供施設においても意思表示カードをもった患者の入院は一年前の調査ではわずか5%であったものが24.2%へと増加しており、確実に意思表示カード保持者の増加が伺われた。今後は現実にドナー患者発生を想定した綿密なシミュレーションや法的脳死判定の手技の徹底、脳波測定の講習会の実施、情報公開に対する院内体制の確保などを各施設が現実のドナー発生を想定した準備が必要とおもわれる。さらに救急医療施設の負担をすこしでも取り除けるような環境整備が最重点課題と思われた。

A.研究目的：臓器の移植に関する法律（平成9年10月16日施行）の施行後、脳死下での臓器提供が平成12年1月31日現在4例行われ、わが国でも本格的に移植医療がスタートした。しかし現行の法のもとで移植医療が我が国に定着していくかは、国民ひとりひとりに広く脳死という病態が理解され、意思表示カードが広く普及することが臓器

提供数を増やすために必須であるとともに、ドナー候補者が運び込まれる臓器提供施設での協力が不可欠である。このような背景から研究1では臓器提供施設に運び込まれ、脳死となったドナー候補者家族の意識調査を行ない、脳死の病態や移植医療に対する理解度をはかるとともに、研究2、3では臓器提供指定施設の臓器移植への準備

状況や臓器提供に対する提供側施設の意識の変化、正確な法的脳死判定を行うための院内の体制整備状況などを臓器提供の前後2年間にわたり調査し、提供施設がかかえる諸問題を分析した。

B.研究方法

研究1：ドナー候補者家族の意識調査

臓器提供や脳死という病態の理解度を測るために平成9年10月16日から1年間に当高度救命救急センターにて臨床的脳死、脳死と診断された患者の家族（123家族）を対象として、脳死時の家族の反応と家族死亡後6ヶ月後に文章によるアンケート調査を行った。

研究2：1例も脳死下臓器提供がおこなわれていなかった平成10年5月に、臓器提供353施設のを対象に脳死下臓器提供者に対する準備状況を文章でアンケートで調査した。対象は臓器提供353施設（大学付属病院、日本救急医学会の指導医指定施設、日本脳神経外科学会の専門医訓練施設（A項）、救命救急センター）。

研究3：研究2を実施した後、1999年に入り4例の脳死体からの臓器提供が行われた。この4例の臓器提供が行われたのち、提供施設の医師の臓器提供に対する意識がどう変化したか、また、4例の臓器提供時に問題となったマスコミへの情報公開やドナー及び家族のプライバシー保護についての対策がどのようになされているかを調査した。対象は前回のアンケートと同じ353の臓器提供施設である。

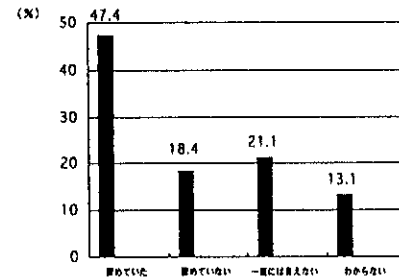
C.結果

研究1：脳死患者家族の意識調査

平成9年10月16日から1年間に当高度救命救急センターにて臨床的脳死、脳死と診断された患者は123例で患者死亡後6ヶ月頃に精神的な安定を見計らって遺族（123家族）にアンケート調査を行い49家族から

有効解答を得た（回答率40%）。この結果、家族が突然倒れ救命救急センターへ入院し脳死状態となった時に、医師から脳死の説明を受け「脳死を人の死と理解」しえた家族は約80%もあった（図1）。

あなたの家族が臓器提供の意思表示をしていたとすれば、臓器の提供をみとめていましたか



また、脳死下の臓器の提供については約30%の家族が肯定的であり。家族が脳死となった時、医師から臓器提供の話の説明された事に対しては約47%の家族が確認してくれて良かったと感じていた。意思表示カードの保持者は一人も認めなかった。

研究2：臓器提供病院に対するアンケート調査

平成10年5月の時点では臓器移植法施行後7ヶ月経過しており、臓器移植に対する提供施設の準備はかならずしも全ての施設で十分ではなかった。この時点で353の臓器提供施設（大学付属病院、日本救急医学会の指導医指定施設、日本脳神経外科学会の専門医訓練施設（A項）、救命救急センター）に対するアンケート調査を行った。アンケートの回収は210施設（60%）。アンケート結果（臓器移植法施行後8か月）では210施設の内、80%近くの施設で脳死患者が発生していた。にもかかわらず意思表示カードをもった患者の入院はわずか10施設（5%）しかなく、一例も脳死下臓器移植は行われなかった。解答の45%近くの施設では倫理委員会や脳死判定委員会などの脳死を判定する体制ができていたが、その他の体制は（報道や法的脳死判定の準備など）はほとんど手付かずであった。提供側医師の臓器提供に対する意識では臓器移植に対し

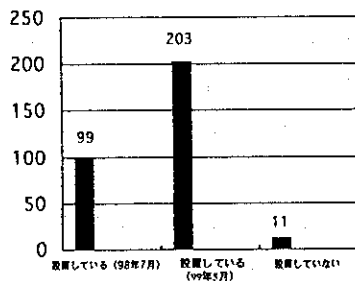
て積極的に賛成していたのはなんと43%を占め、積極的に反対はわずか1.5%であった。一方でこの時点でもマスコミの報道に対する批判や移植医側からのコミュニケーション不足を指摘する施設もあった。

研究3：臓器提供病院に対するアンケート再調査

3例の脳死下臓器提供が行われたあとの平成11年6月に臓器提供の影響を前回と同施設にアンケート調査をおこなった。解答は214施設で有効回答率61%。

結果：臓器提供施設におけるドナー発生時の準備は昨年にくらべて着実に進んでおり、とくに、脳死判定を行いうる倫理委員会等の委員会の設置は95%をこえ（図2）、

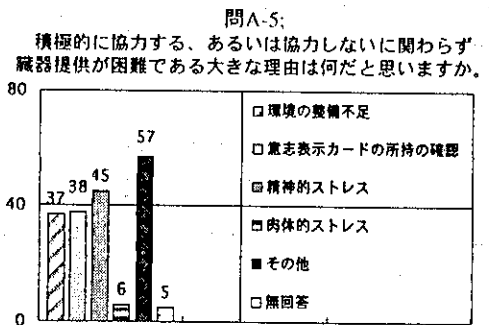
貴施設は倫理委員会又はそれに替わる脳死判定委員会を設置していますか。



施設独自のマニュアル作成（80%）や机上や模擬患者を用いたシミュレーション（30%）に行われていた。一方で、全ての脳死患者に対して脳死判定を行うといった積極姿勢は減り、むしろ意思表示カードの提示や家族からの申し出があった時のみ脳死判定を行うといった消極的な姿勢が見受けられた。4例の脳死下臓器提供によって、提供側医師が慎重になっていることが伺われた。また報道のあり方に関しては、強く疑問を持つ施設も多く、とくに脳死下臓器提供の第一例目の過剰な報道合戦が問題となったが、第二例目の脳死下臓器提供でとられた提供施設側での報道への対応を提供施設では高く評価していた

一方で、意思表示カードをもった患者の入院は5%から24.2%へと増加しており、提供病院においても確実に意思表示カード

保持者の増加が伺われた。もっとも興味深い結果として、臓器提供施設の医師は今までの4例の経験から提供側医師の精神的、肉体的負担を強く感じており（図3）今後、臓器提供施設側の負担をすこしでも取り除けるような環境整備が最重点課題と思われた。



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。その施設においてできる限りの治療ののち脳死に落ちいった場合において、臓器を提供しようとする本人の篤志をいかすことができるのが臓器提供施設の立場であり、ここに所属する医師は唯一その事を実行できる立場にあることが再認識される結果となった。

今回、研究1によって判明したことは123例の脳死患者の内、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、おおよそ30%の家族が家人の脳死状態からの臓器/組織提供をしてもよいと考えていた。また医学的には2回の脳死判定をしえた62例の脳死患者のうち、感染症や年齢（16歳未満、70歳以上を除く）などで潜在的にドナーとなりえたのは27例であった。当院での手続きに従って14例が臓器移植コーディネーターとの面会を受入れた。この結果9名の脳死患者から死体腎、角膜、皮膚のいわゆる多臓器/組織の提供をうけた。この中で、心臓や肝臓移植のドナーとして適応があったのが5例であったが、しかしこれら患者内、一人として意思

表示カードを持っておらず、また生前の意思を書面としても残していなかった。多くの方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には結び付けなかったが、もし家族の付度で臓器移植が可能となれば少なくともこの1年間にも最低5例の心肝移植が行い得えた。この点については早期の法の再検討と意思表示カードの普及が必須であると思われる。研究1のアンケートの施行した時点では意志表示カードの普及率は3%であったが、現在では国民の10%が所持しているといわれており、この結果が、今年に入ってから4例の脳死下臓器提供に結びついたことは明らかである。研究1からはさらなる国民への臓器移植の普及啓発と意思表示カードの普及が望まれる。

一方、臓器提供施設の準備状況を平成10年5月と平成11年6月の段階で2回にわけて検討したが、平成10年5月では回答のあった210施設の内、80%近くの施設で脳死患者が発生していたものの、しかし意思表示カードをもった患者の入院はわずか5%の施設でしかなかった。しかし1年後には24.2%へと増加しており、この間の意思表示カードの普及が伺われる。また同様に平成10年5月には45%近くの施設でしか脳死を判定する体制ができていなかったものの、1年後には倫理委員会等の脳死の判定を行う委員会の設置は95%をこえ、施設独自のマニュアル作成が80%に、また、机上や模擬患者を用いたシミュレーションが30%の施設で行われており提供施設側の努力のあとが伺われる。とくに第一例目のあと、提供施設では、いつ自分の施設でも起ることであるとの認識が高まり、危機感をもって体制整備にあたった事が伺われる。

一方、平成10年5月の段階でも、マスコミの報道に対する批判や移植医側からのコミュニケーション不足を指摘する施設があったが、この危惧は4例の脳死下臓器提

供によって現実のものとなり、現在臓器提供側医師側の態度を慎重にさせている一因となっている。報道に関しては、一例目の過剰な報道合戦の反省から2例目でとられた報道への対応を高く評価し、以来その方法が定着の傾向をみている。

臓器提供に対する意識では平成10年5月には提供側医師が臓器移植を否定しないとの意見が43%を占め、積極的に反対はわずか1.5%であった。そして50%近い施設がなんらかの形で提供施設側も積極的に臓器移植に関るべきと考えていた。しかし、1年後にはこのような積極姿勢は減り、むしろ意思表示カードの提示や家族からの申し出があった時のみ臓器提供に協力するといった消極的な姿勢が見受けられた。今までの4例の脳死下臓器提供によって、提供側医師が慎重になっていることが伺われる。平成10年5月の時点では、4例の臓器提供が行われる前で、施設の体制整備や準備状況は必ずしも十分でなかった。この理由としては、臓器提供施設におけるマニュアル的指針が存在していないことが考えられこの反省から、平成10年度の厚生科学研究で、臓器提供施設マニュアルが作られ、全施設に配布されている。今後は現実にドナー患者発生を想定した、施設における綿密なシミュレーションや法的脳死判定の手技の徹底、脳波測定講習会の実施、情報公開に対する院内体制の確保などを各施設が現実の発生を想定した準備が必要であろう。もっとも重要なことは臓器提供施設の医師は今までの4例の経験から提供側医師の精神的、肉体的負担を強く感じており今後、救急医療施設の負担をすこしでも取り除けるような環境整備がこれからの最重点課題と思われる。

E. 結語：移植医療において臓器提供施設がなう役割は極めて重要である。これらの施設における問題点を理解し積極的解消しな

ければわが国における移植医療は完全に立ち行かなくなってしまうことが予想される。

今後、意思表示カードのさらなる普及と国民への臓器移植の啓発活動とともに、われわれ臓器提供施設の負担をすこしでも取り除けるような環境整備がこれからの最重要課題と思われた。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. 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り組み－臓器提供施設としてのあり方－。外科61：1125-1134,1999.
2. 田中秀治、島崎修次：脳死判定とその問題点。Cardiovascular Med-Surg1：11-20,1999.
3. 島崎修次、相川直樹、青木信彦、市川雅邦、唐沢秀治、菊地耕三、小中節子、塩野茂、田中秀治、寺岡慧、徳永尊彦、西山謹吾、貫井英明、前川剛志、横田裕行：臓器提供マニュアル。平成11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）「脳死体からの多臓器の摘出に関する研究」報告書。

2) 学会発表

1. 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。
2. 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。
3. 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。
4. 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。

5. 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。

6. 徳永尊彦、田中秀治、島崎修次：杏林大学高度救命救急センターにおける移植医療への取り組み－臓器提供施設の経験的考察－。第99回日本外科学会総会、博多、平成11年3月26日。

7. 徳永尊彦、田中秀治、和田貴子、島崎修次：脳死患者への対応はいかにあるべきか－当高度救命救急センターでの臓器提供への取り組み－。第2回日本臨床救急医学会、福岡、平成11年4月20日。

8. 田中秀治、徳永尊彦、和田貴子、島崎修次：脳死体からの臓器提供における問題－臓器提供医療施設でのアンケート結果から－。第12回脳死・脳蘇生研究会、京都、平成11年6月25日。

9. 田中秀治：脳死と臓器移植について。第27回日本救急医学会総会・救急隊員部会、東京、平成11年11月11日。

10. 田中秀治、徳永尊彦、和田貴子、島崎修次：救急施設における臓器提供上の諸問題－353提供施設へのアンケート結果から－。第27回日本救急医学会総会、東京、平成11年11月11日。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告

研究課題：臓器移植施設・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
－移植実施施設の院内感染対策と施設管理システムに関するガイドラインの提唱

分担研究者：鈴木達夫 (社)北里研究所 医療環境科学センター長・病院研究部部长
研究協力者：白倉良太 大阪大学医学部附属バイオメディカル教育研究センター
臓器移植部門 臓器移植学研究所教授
高原史郎 大阪大学医学部泌尿器科学教室助教授
土屋香代子 宮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16施設、25臓器提供施設の院内の環境汚染度の実態調査を実施し、臓器移植施設の感染対策、管理システムに関するガイドラインを作成することを最終目標とし、研究を推進した。臓器移植施設、提供施設の数施設は汚染度の調査ポイント、調査内容、調査方法を固定し、毎年定点調査を行った。これらの研究成果より、①院内環境管理システムフローチャートを確立することが出来た(表-1)。②各施設の調査データに基づく有効な院内感染防止対策法を抽出し、施設環境を維持管理するためのシステムを提案した。③移植施設におけるモニタリングを基盤とした、施設標準院内感染対策管理システムに関するガイドラインを作成することが出来た。

A. 研究目的

本研究は、臓器移植をはじめ高度な医療を行う施設における院内感染防止という観点から見た施設標準を検討し、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を作成することを最終目標にスタートした。

研究は院内の環境汚染度の把握とその施設の感染対策、管理システムとの関連を調査するために代表的な各臓器移植施設及び臓器提供施設を選び、実態調査を行うと共に、その内の数施設においては汚染度の調査ポイント、調査内容、調査方法を固定し、毎年定点調査を行う計画とした。これらの研究成果を集計、解析することにより、

- 1)モニタリングシステムの確立を計る
- 2)有効な院内感染防止対策法を抽出する
- 3)移植施設としての施設標準を盛り込んだ対策と管理システムに関するガイドラインを作成する

ことを目的に研究を推進した。

B. 研究方法

平成9年、10年度の方法に準じた。

C. 研究結果

3年間の実態調査の結果に基づいて、移植実施施設の院内感染対策と施設管理システムのガイドラインを作成した。

D. 考察

ガイドラインの試作については一応の目的を達成したと考える。しかし、施設による差が大きいため、内容的には施設基準を定めるに至らず、施設標準を示すにとどまった。院内感染防止にしても、管理システムにしても病院の設計時から基準を定めないと感染に関する施設・設備基準は定めがたいし、システムの完成には医療者(行政を含む)の院内感染対策に関する啓発が必要と考える。

今回計画したモニタリングシステムの内容は学術的にも、国際的にも標準以上と考えるが、日本医療経済から考えると、今す