

平成12年度

厚生科学研究費補助金

「ヒトゲノム・再生医療等研究事業」

研究報告書

平成12年度「ヒトゲノム・再生医療等研究事業」研究報告

【深尾班】臓器移植の成績向上と開発に関する研究

総括研究報告	主任研究者	深尾 立	筑波大学臨床医学系 外科教授	49
1. 手術術式及び周術期管理の研究	……………	深尾 立	筑波大学臨床医学系 外科教授	54
2. 献腎移植における移植可能限界に関する研究	……………	長尾 桓	東京医科大学八王子医 療センター第5外科教授	58
3. 臓器移植長期成績向上に関する研究	……………	田中紘一	京都大学大学院移植免 疫医学教授	62
4. 臓器移植長期予後に及ぼす組織適合性の意義に関する研究	……………	柏原英彦	国立佐倉病院副院長	70
5. 臓器移植新領域開発に関する研究	……………	藤堂 省	北海道大学大学院移植 外科教授	83

平成12年度ヒトゲノム・再生医療等研究事業

プロジェクトリーダー 野本亀久雄
(日本移植学会理事長・(社)日本臓器移植ネットワーク副理事長)

安全な移植技術の確立に関する研究 (H12-再生-016)	
主任研究者	磯部 光章 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 器官システム制御学系 呼吸循環病学講座 助教授)

- 転写因子、補助シグナルの制御による心拒絶反応の抑制
磯部光章(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 器官システム制御学系 呼吸循環病学講座 助教授)
- HGFによる移植臓器の障害防止
中村敏一(大阪大学大学院医学系研究科 バイオメディカル教育研究センター 分子細胞生物・再生医学 教授)
- 新規免疫抑制剤と遺伝子導入による拒絶反応の制御
鈴木盛一(国立小児病院 小児医療研究センター-実験外科 生体工学部 部長)
- 虚血耐性獲得を応用した移植心臓の機能向上
澤 芳樹(大阪大学大学院医学系研究科機能制御外科 講師)
- 可溶性補助シグナル分子を用いた拒絶反応制御による移植臓器長期生存法の検討
上出利光(北海道大学免疫科学研究所 免疫病態部門 教授)
- 遺伝子導入による拒絶反応抑制と移植臓器の機能制御
安田安史(大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学 教授)
- 臓器移植における拒絶反応機構の解析とその回避
井上一知(京都大学再生医学研究所器官形成応用講座 教授)
- NKT細胞導入による移植免疫制御
中山俊憲(千葉大学大学院医学研究科免疫学 助教授)

臓器移植の成績向上と開発に関する研究 (H12-再生-017)	
主任研究者	深尾 立 (筑波大学臨床医学系附属病院長・外科教授)

- 手術術式及び周術期管理の研究
深尾 立(筑波大学臨床医学系 外科免疫学教授)
- 臓器移植における移植可能限界に関する研究
長尾 桓(東京歯科大学八王子医療センター 第5外科教授)
- 臓器移植長期成績向上に関する研究
田中敏一(京都大学大学院医学研究科移植免疫医学教授)
- 臓器移植長期予後に及ぼす組織適合性の意義
柏原英彦(国立佐倉病院副院長)
- 臓器移植新領域開発に関する研究
藤堂 省(北海道大学大学院医学研究科移植外科教授)

臓器移植の社会基盤に向けての研究 (H12-再生-018)	
主任研究者	大島 伸一 (名古屋大学医学部泌尿器科 教授)

- 病院開発モデル作成
大島伸一(名古屋大学医学部泌尿器科 教授)
- 腎バンクの病院開発における役割
澤 宏紀(国立健康・栄養研究所 所長)
- 臓器提供施設の意識調査及び臓器提供施設へのアンケート調査
太田宗夫(大阪府立千里救命救急センター 所長)
- コーディネーターの教育プログラムに関する研究
小中節子(日本臓器移植ネットワーク 移植コーディネーター)
- 臓器移植におけるレジビエント登録に関する研究
藤原研司(埼玉医科大学第三内科 教授)
- ドナー家族の心理的ケアに関する文献的研究
堀川直史(東京女子医科大学精神科 教授)
- 臓器の配分ルール(地域別、全国その他)等の国際比較
篠崎尚史(東京医科大学市川総合病院角屋センター-長)
- 臓器移植に関する救急医の態度、役割、義務に関する国際比較
大和田陸(北里大学医学部救命救急医学 教授)

臓器移植の成績向上と 開発に関する研究

臓器移植の成績向上と開発に関する研究

主任研究者 深尾 立 筑波大学臨床医学系外科教授

研究要旨

臓器移植の短期的成績向上のために、腎臓、肝臓、心臓移植での免疫抑制法、術前術後管理法、臓器保存法を全国調査した。また、心停止下に提供された献腎の移植可能限界を延長するためにクーリング法、灌流保存法の有効性を検討した。臓器移植の長期的成績向上のために、肝臓移植での免疫寛容導入法、移植患者の長期的な生着率とQOL調査、レシピエント・コーディネーターシステムの検討を行った。また、長期予後に及ぼす組織適合性の意義を検討した。新領域開発として、B型・C型肝炎合併肝臓癌症例に対する肝移植適応について検討した。

分担研究者

長尾 桓 東京医科大学八王子医療センター移植外科教授
田中紘一 京都大学大学院医学研究科移植免疫医学教授
柏原英彦 国立佐倉病院副院長
藤堂 省 北海道大学大学院医学研究科外科治療学講座教授

合移植が行われ、逆に良い成果を上げているので、この腎臓移植を解析し、免疫学的特殊性を検討し、一般の腎臓移植にも応用する。3) 心臓死ドナーからの臨床例が多い死体腎移植の成果を検討し、従来不相当と考えられていた条件の悪いドナーからの腎提供を可能にする。これで、現在の心臓死ドナーからの腎提供を倍増させ、さらに提供可能臓器を拡大する。現在、年間80人ほどの腎提供心停止ドナーから約半数でも脾臓、肝臓移植が可能となれば、年間40例の脾臓、肝臓が可能となる。

2. 臓器移植長期成績向上に関する研究

移植医療が国民に評価され、医療として定着・普及するため、1) 移植患者のQOLの調査および移植成績の収集方法・組織を確立し、臓器移植の医療としての患者さんに対する貢献度を明らかにする。2) 臓器移植後の免疫抑制剤減量と免疫寛容導入の可能性と慢性移植臓器不全の原因と対策を明らかにし、長期成績向上にむけた新しい方法を確立する。3) 移植後患者のケアの充実を計り、臓器移植が一般的な医療として定着し、わが国で広く普及し発展することが期待できる。4) 長期予後に関する

A. 研究目的

日本でも臓器移植医療が国民に評価され、一般医療として定着・普及させることを目的とし、臓器移植の臨床の場での諸問題を解決し、臓器移植成績の向上を目指す。このために、次の3つの組織で3年後に到達すべき各々の目標を定める。

1. 臓器移植短期成績向上に関する研究

臓器移植成績の向上のためには、手術に直接関係した短期的な成績を向上させることが必要である。このため、1) わが国で臨床例がある腎臓、肝臓、心臓について、手術術式、周術期管理を確立して、急性拒絶反応の予防策、早期診断法、治療法と合併症予防策を確立する。2) 腎臓移植では、従来不可能とされていたABO血液型不適

組織適合性の検討より、レシピエント選択基準における公平性と成績向上を兼ねたHLA 適合度の比重、抗原座の選定に関して基礎データが得られる。

3, 臓器移植新領域開発に関する研究

小腸・多臓器移植を実験的手術から治療的手術に向上させ、又膵臓移植成績を向上させるために、近年めざましく発展してきた遺伝子治療を用いて、安全な免疫抑制療法、免疫寛容誘導法、保存・再灌流障害制御法の開発を行う。この成果を臨床の小腸・多臓器移植・膵単独移植へ応用し、成績を向上させ、移植適応を拡大する。

これらの成果により、臓器移植の成績がより一層向上し、移植医療が一般化することにより、最終的には、移植をうける人のみならず国民に臓器移植医療が高く評価される。

B. 研究方法

1, 臓器移植短期成績向上に関する研究

腎臓・肝臓・心臓移植の臨床例について、手術術式、免疫抑制剤の投与方法など周術期管理法、その結果としての成績を調査し集積、検討し、各臓器移植ごとに最高の術式、周術期管理を見いだす。また、従来不可能と競っていたA B O不適合腎移植の非常に良い成績に注目し、その患者の免疫学的特殊性を解析し、一般の腎臓移植への応用法を見いだす。心臓死ドナーからの臨床例が多い死体腎臓移植症例で、心停止ドナーの処置並びに腎グラフト処置について臨床的研究を行う。臨床的に十分なevidenceが得られていない部分については、動物実験を行う。初年度は、灌流法と灌流液の比較検討による最良法の選択を行う。また、心停止下で摘出、移植された腎臓、膵臓の臨床例を検討し、心停止下の心臓、肝臓提供の可能性を探る。臨床応用可能な動物実験データに基づき、心停止下の心臓、肝臓提供

に必要な方策を検討する。移植臓器の長期保存に関する研究成果を集積し、臨床で可能にする方法を検討する。

2, 臓器移植長期成績向上に関する研究

QOL 評価はアンケート調査、インタビュー調査を実施する。移植成績調査は、関係者で討論を重ね、収集と公開方法を決定し関係機関の協力を得て実践する。移植後患者を対象に免疫寛容と慢性移植臓器不全に関与する種々の因子を解析し、新しい方法を導入する。移植患者の看護ケアの充実をはかるために、代表的な移植施設における看護、チーム医療の現況を調査、検討し、免疫抑制剤を服用している患者のチーム医療と介護の標準化を構築する。また、死体腎移植患者の high resolution HLA-DNA 型 (4 桁) 及び移植前既存抗体のデータベースを構築し、移植後の拒絶反応、免疫寛容における DNA 適合度の関与を明らかにし、更に、長期予後に関する組織適合性の検討により、レシピエント選択基準における公平性と成績向上をかねたHLA 適合度の比重、抗原座の選定に関して基礎データを得、至適レシピエント選択基準を構築する。

3, 臓器移植新領域開発に関する研究

次年度以降の臨床小腸・多臓器移植・膵単独移植への応用を目指して、免疫抑制・免疫寛容誘導、また、保存・再灌流障害制御のために各種遺伝子を導入し、混合リンパ球培養や小腸の粘膜上皮培養細胞を用いて、これらの遺伝子治療の有用性を検討する。

(倫理面への配慮)

臨床の各種臓器移植は各施設毎に倫理委員会での審査を受けて行われている。また、移植認定施設として日本臓器移植ネットワークに認定される際には、施設の倫理委員会の審査の有無を含め、移植施設としての適格性が厳密に審査されている。移植患者

の調査は、完全に匿名としてデータ解析し、本研究以外に用いることはない。動物実験は動物愛護の観点から各施設の動物実験に関するガイドラインに沿い、あらかじめ各施設の動物実験に関する倫理委員会での審査の後に行う。本研究班で得られた新技術の臨床応用に際しては、本研究班、施設倫理委員会ですら十分に検討の上、情報公開とインフォームドコンセントを徹底し、完璧な体制で臨む。

C. 研究結果

1. 臓器移植短期成績向上に関する研究

腎臓移植を年間5例以上行っている約50施設にアンケート調査を行ったところ、施設ごとに免疫抑制法、術前術後管理法に差があり、一定ではないことが明らかになった。今年度はこれを集積し「腎移植免疫抑制法マニュアル」を作成した。ABO不適合腎移植については代表的な施設での方法をまとめた「ABO不適合腎移植マニュアル」を作成した。肝臓移植では、分割肝移植、ドミノ肝移植の適応、妥当性を検討した。心臓移植では各施設で異なる心筋保護法について調査し、検討した。

献腎移植のクーリング法、保存法について、日本臓器移植ネットワーク・関東甲信越ブロックセンターの協力のもと、症例を検討した。今年度提供のあった24ドナーからの48腎のATN期間は平均10.8日であり、2腎が無機能であった。48腎のうち、1ドナーからの2腎がコアクーリング法で摘出された。灌流保存された腎は4腎で、コアクーリング、灌流保存を他と比較できるだけの症例数には達しなかった。

2. 臓器移植長期成績向上に関する研究

肝臓移植後の免疫抑制剤離脱について、21例がプロトコールの対象となり、タクロリムスを完全に離脱したのが6例、減量途中が13例、減量中に拒絶反応のため再

開したのが2例であった。これらの成果を集積して「生体肝移植免疫寛容マニュアル」として刊行した。

腎移植において、移植腎長期生着阻止因子として、急性拒絶反応、高血圧症、糖尿病の合併が明らかになった。腎移植後3ヶ月目の計画的腎生検で明らかになったsubclinicalな組織学的急性拒絶反応の長期予後に及ぼす影響は明らかにならなかったが、更に検討が必要であった。

腎臓移植の医療経済上の効果を検討するため、腎移植と血液透析の医療費を調べた。腎移植後1年の患者は生体腎、死体腎とも347,920円/月、透析導入後1年の患者は489,160円/月であった。5年後では腎移植303,600円/月、透析381,850円/月であった。

大阪大学の臓器移植例、待機症例でレシピエント・コーディネーターの役割を検討した。病棟、外来に止まらず、広く移植患者、移植希望者の管理などの役割が必要と考えられた。

献腎移植の長期予後に及ぼす組織適合性の意義を明らかにするために、今年度は高精度タイピングを他法と比較した。また、既存抗体検査法や交差試験法の検討を行った。これらの成果として、「DNAタイピングマニュアル」を作成した。

3. 臓器移植新領域開発に関する研究

肝臓移植の適応拡大のため、B型・C型肝硬変合併肝癌症例に対する肝移植適応について検討した。clinical stage 3の症例、肝切除後1年以上経って再発した症例のうち、種々の治療中に多発再発を来した症例、及び肝癌再発がないにも拘わらず肝機能不全が生じた症例は肝移植を考慮すべきと考えられた。また、micrometastasis 検出のため、定量的RT-PCR検査の有用性が示唆された。

D. 考察

臓器移植医療が国民に評価され、一般医療として定着・普及させることを目的に、臓器移植の臨床の場での諸問題を解決するため、本研究組織を作った。本年度の研究成果として、わが国の臓器移植の臨床は、単に症例数が少ないだけでなく、各臓器の移植が抱える固有の問題も明らかになった。一方で、わが国ではA B O不適合腎移植、生体肝移植における免疫抑制剤離脱など、世界に誇る成果もあがってきた。以下、各部門での研究成果を考案する。

1, 臓器移植短期成績向上に関する研究

腎臓移植を行っている代表的な施設ですら個々に免疫抑制法、術前術後管理法に差があり、一定ではないことが明らかになった。腎臓移植の成績向上のため、移植成績と対比させて検討し、最良の免疫抑制法、術前術後管理を確立することが必要である。現在、生体腎移植の10%をしめるA B O不適合腎移植についても、その方法を検討し、最良の方法を確立する必要がある。肝臓移植では、「生体肝移植免疫寛容マニュアル」についての、全国規模の追試、評価が必要である。心臓移植では各施設で異なる心筋保護法について検討し、確立する必要がある。

献腎移植のクーリング法、保存法について、症例数を増やした randomized study の結果が待たれる。

2, 臓器移植長期成績向上に関する研究

腎移植において、移植腎長期生着阻止因子として、急性拒絶反応、高血圧症、糖尿病の合併が明らかになったが、その予防法の検討は行われていない。長期生着のためには、予防こそが必要だと考えられる。また、腎移植後3ヶ月目の計画的腎生検から明らかになった subclinical な組織学的急性拒絶反応の臨床的意義の検討が必要である。

腎臓移植の医療経済上の意義は明らかで、社会経済上も移植医療の妥当性が示され、これを社会にアピールする必要もある。

レシピエント・コーディネーターの必要性は諸外国の例で明らかである。早急な整備を要する。

献腎移植の長期予後に及ぼす組織適合性の意義には、現在の献腎移植における、臓器配分の妥当性を示す必要がある。

3, 臓器移植新領域開発に関する研究

B型・C型肝炎合併肝癌症例に対する肝移植適応については、症例数を増やした検討が必要である。また、さらに、世界をリードする新領域での臓器移植の確立が望まれる。

E. 結論

臓器移植短期成績向上に関する研究、臓器移植長期成績向上に関する研究、臓器移植新領域開発に関する研究として、各分野の問題点について明らかにした。わが国の臓器移植医療が国民に評価され、一般医療として定着・普及させるため、これらの問題点を解析し、解決策を検討し、成績向上の基礎とすることが、次年度以降に求められる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Fukunaga K, et al: Endothelin antagonist treatment for successful liver transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation* 1999;67:328-332

2) Takada Y, et al: Prolonged hepatic warm ischemia in non-heart-beating donors: protective effects of FK506 and a

- platelet activating factor antagonist in porcine liver. *Surgery* 1998;123:692-698
- 3)Kozaki K, et al: Prediction of kidney nonfunction preservation with machine perfusion preservation. *Transplant Proc.* 2000;32:275-6
- 4)Matsuno N, et al: A useful predictor in machine preservation for kidney transplantation from non-heart-beating donors. *Transplant Proc.* 2000;32:173-4
- 5)Uemoto S, et al: Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation.* 2000;70(1):152-157
- 6)Yosikawa T, et al: Human Herpesvirus 6 Infection After Living Related Liver Transplantation. *Journal of medical Virology.* 2000;62:52-59
- 7)Sakamoto K, et al: Graft survival rates of kidneys harvested from non-heart-beating donors using in situ machine washout. *Transplant Proc.* 2000;32:273-4
- 8)Sasazuki T, et al: Effect of matching of class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor. *Japan Marrow Donor Program. N Engl J Med.* 1998;339:1177-85
- 9)Yokota R, et al: A novel hydroxyl radical scavenger, nicaraven, protects the liver from warm ischemia and reperfusion injury. *Surgery.* 2000;127:661-669
- 10)Yamada A, et al: Blocking the CD28-B7 T-cell costimulatory pathway abrogates the development of obliterative bronchiolitis in a murine heterotopic airway model. *Transplantation.* 2000;69:743-9

分担研究報告

手術術式および周術期管理の研究

分担研究者	深尾 立	筑波大学臨床医学系外科教授
研究協力者	高橋公太	新潟大学医学部泌尿器外科教授
	東間 紘	東京女子医科大学泌尿器科学教室教授
	落合武徳	千葉大学医学部第二外科教授
	吉村了勇	京都府立医科大学移植内分泌外科教授
	川崎誠治	信州大学医学部第一外科教授
	田中紘一	京都大学大学院医学研究科移植免疫医学教授
	幕内雅敏	東京大学病院肝胆膵人工臓器移植外科教授
	里見 進	東北大学大学院医学系研究科先進外科学分野教授
	浅原利正	広島大学医学部外科学第二教授
	松田 暉	大阪大学大学院医学系研究科 E1 機能制御外科（外科学第一）教授
	北村惣一郎	国立循環器病センター病院長
	小柳 仁	東京女子医科大学循環器外科教授

研究要旨 臓器移植の短期的成績向上を目指し、初年度として、研究対象を腎臓、肝臓、心臓移植とし、周術期に残された諸問題を解決することを目的とした。腎臓移植では、周術期管理の標準化を目指し、全国の腎移植施設にアンケート調査をし、特にABO不適合腎臓移植の周術期管理をまとめた。また、肝臓移植では、周術期管理として特に移植後免疫抑制剤の中止を可能にする免疫寛容導入について検討した。心臓移植では、摘出後の心筋保護法の問題について移植施設間で検討した。

A. 研究目的

臓器移植医療が国民に評価され、一般医療として定着・普及させることを目的とし、本研究では、特に臓器移植の短期的成績の向上を目指した。初年度には、臨床研究を行う移植臓器を、わが国で臨床例がある腎臓、肝臓、心臓とした。これら3種類の臓器の移植は、各々に共通の問題として免疫抑制があり、個々の問題として臓器に特異的な問題もある。しかし、従来、共通の問題について臓器を越えて検討されることはなかった。本研究組織では臨床例のある3臓器の移植で、臨床的に共通な問題点を別の臓器の移植医とも検討し、解決の方策を見出すことにも特徴がある。最終的に、これらの3種の臓器で、移植手術を含んだ手術前後、即ち周術期に残された諸問題の

解決を目的とした。

B. 研究方法

腎臓移植は我が国の移植手術で最も臨床例が多く、成績が世界のトップクラスにある。しかし、全国の移植施設で必ずしも免疫抑制剤の投与方法、投与量、選択基準などが一定していない。これらを全国の腎臓移植施設にアンケート調査し、各施設ごとに異なる術後管理を調査する。また、ABO不適合腎臓移植は、長期的にはABO適合腎臓移植より成績が良いという驚嘆すべき結果が得られているが、移植前後に行われる強力な免疫抑制のため、死亡率が3%程度報告されている。これを解決し、ABO不適合腎臓移植の長期成績向上につながる周術期管理を確立し、その免疫学的優位性

を解明する。A B O不適合腎移植を行っている施設に周術期管理について調査しまとめる。さらに、A B O不適合腎臓移植について唯一問題となる、移植前後に行われる強力な免疫抑制による全身的な影響を詳細に検討し、死亡につながる危険因子を解明する。また、A B O不適合腎臓移植症例を詳細に免疫学的に解析し、長期成績向上につながる優位性を解明する。

臨床例が蓄積してきた肝臓移植では、検討対象を小児の肝臓移植に絞り、肝臓移植後に免疫抑制剤を中止することが可能になる免疫寛容状態の導入法について検討する。この免疫寛容状態導入は、肝臓移植に特異的なもので、その免疫学的特異性を見だし、将来的には他の臓器移植に応用する。

また、ようやく始まった心臓移植では、欧米で基本的な術式、周術期管理は確立されているものの、残された問題として、移植当初の移植心の機能不全がある。心臓移植後に十分な心機能が得られず、補助人工心臓を使わなければならない症例をしばしば経験し、心臓移植の成績向上を阻むものである。これは摘出後の心筋保護法の問題で、心臓移植施設毎の症例を集積し、この病態解明、臨床応用をはかる。

(倫理面への配慮)

臨床の各種臓器移植は各施設おきに倫理委員会の審査を受けて行われている。また、移植認定施設として日本臓器移植ネットワークに認定される際には、施設の倫理委員会の審査の有無を含め、移植施設としての適格性が厳密に審査されている。移植患者の調査は完全に匿名としてデータ解析した。動物実験は動物愛護の観点から各施設の動物実験に関するガイドラインに沿い、あらかじめ各施設の動物実験に関する倫理委員会の審査の後におこなった。

C. 研究結果

腎臓移植を年間5例以上行っている施設は日本全国で約50ある。これらの施設にアンケート調査し、各施設の免疫抑制療法、術前術後管理法について調査した。その結果、免疫抑制療法、術前術後管理法が全く一定しておらず、施設ごとに違いがあることが明らかになった。今年度は、これらを集積し、「腎移植免疫抑制法マニュアル」を作成した。

A B O不適合腎臓移植については、限られた施設ではあるが、現在の生体腎移植の約10%で行われており、非常に良好な成績をおさめている。この代表的な施設での免疫抑制法をまとめた「A B O不適合腎移植マニュアル」を作成した。

肝臓移植では、移植後に免疫抑制剤を中止せざるを得なかったが移植肝が生着している症例が集まってきた。これらを解析することにより、その免疫学的な特殊な状態、すなわち免疫学的寛容状態を検討した。また、中止症例で急性拒絶反応を発症しても治療により、移植肝機能が回復することが確認された。この成果から、限られた症例で計画的に免疫抑制剤を中止することが可能となり、この方法について「生体肝移植免疫寛容マニュアル」を作成した。

心臓移植では、各施設で異なる通常の心停止下に行う開心術での心筋保護法について、調査した。この心筋保護法について、科学的に検証した。また、初期移植心機能不全症例について検討した。

D. 考察

手術術式および周術期管理の研究の研究として、今年度は臨床例のある腎臓、肝臓、心臓にしばって、主に全国の代表的な施設にアンケート調査を行った。

症例の豊富な腎臓移植では「腎移植免疫抑制法マニュアル」を作成したが、免疫抑制法、術中術後管理が施設おきに全くバラ

バラで、統一されていなかった。今年度は初年でこのデータを集積したにとどまり、各施設毎の臨床成績との対比が出来なかった。腎移植の普及のためには、この免疫抑制法、術前術後管理について、施設間で検討し、究極的には最高の統一した方法の確立が望まれる。

A B O血液型不適合は、世界に誇る我が国が独自に開発した腎移植の手法で、この方法の驚くべき優秀な成績については多くの報告があり、今年度の成果として、その方法をまとめた「A B O不適合腎移植マニュアル」を作成した。今後、この免疫学的な優位性を証明し、他の臓器移植に応用していきたい。

肝移植後、免疫抑制剤が不要になる免疫寛容状態の導入を目指した「生体肝移植免疫寛容マニュアル」を作成した。今後、この成果を集積し、その免疫学的特異性を見だし、将来的には他の臓器移植に応用する。

移植心機能を最良に発揮できる心筋保護法について、今年度得られたデータから最良の方法について、今後の検討が望まれる。

E. 結論

今年度、腎臓、肝臓、心臓の各臓器移植において、免疫抑制法、術前術後管理、免疫寛容状態導入法、心筋保護法が全国的に統一されていない現状が明らかになった。これらを全施設で検討し、最高の統一した方法の確立が望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 高橋公太 最近の小児科小児外科はここまできた小児の腎移植 日本医師会雑誌 124:5, 688. 2000.

2) S. Ito, et al. Outcome of renal transplantation for patients with long-term pretransplant dialysis longer than 15 years. *Transplant Proc* 32(7):1835-1837, 2000

3) H. Ichikura, et al. Conversion of renal transplant immunosuppression from tacrolimus (FK506) to cyclosporine: a single center experience. *Transplant Proc* 32(7):1733-1735, 2000

4) Okamoto M, et al. Beneficial effect of multiple drug therapy including tacrolimus in clinical renal transplantation. *Transplant Proc.* 32(7):1716-7. 2000

5) 川崎誠治 生体部分肝移植の血管再建法と合併症 日本血管外科学会雑誌 9:625-629, 2000

6) 田中紘一 わが国における肝移植の現状と展望 日本消化器病学会雑誌 98(1)8-14, 2001

7) 菅原寧彦他 成人間生体部分肝移植 臨床外科 55:61-63, 2000

8) 里見進他 生体部分肝移植術 消化器外科 23(1):1-9, 2000

9) X. H. Fan, et al. Nondestructive and real-time evaluation of liver viability in brain dead donor for liver transplantation using near-infrared spectroscopy *Transplant Int.* 13(Suppl):s272-277

10) 松田暉他 臓器移植法に基づく我が国最初の心臓移植と今後の展望 日本臨床 57(12):2869-78, 2000

11) 北村惣一郎他 心臓移植とその他の外科治療 *CURRENT THERAPY* 18:1138-1145, 2000

12) 心臓移植のための心筋保護法—ドナープールの拡大をめざして— *医学のあゆみ* 196(13)1026-28

2. 学会発表

- 1) 高橋公太 臓器移植の現状と将来 1) 腎移植、膵移植 第 97 回日本内科学会講演会パネルディスカッション ;
89. 9, 165-170. 2000. 9. 10
- 2) 宮本健志他 腎移植後の高脂血症に対する治療 第 34 回日本腎移植臨床研究会
2001. 1. 23-25
- 3) 中村憲司他 腎移植臨床における ABO 血液型不適合症例の検討 第 20 回京都透析医学会 ; 2000. 3. 5
- 4) 川崎誠治 肝予備能と肝切除 第 55 回日本消化器外科学会総会 ; 2000. 7. 20
- 5) 田中紘一 肝右葉を用いた生体肝移植手術 第 100 回日本外科学会総会 2000. 4. 14
- 6) 針原康他 生体部分肝移植の現状と今後の適応拡大 日本外科学会 2000. 4. 12-14
- 7) 川岸直樹他 生体肝移植における感染症の診断と治療-CMV、EB ウィルス、MRSA 感染症の経験 第 36 回日本移植学会
2000. 10. 13
- 8) Y. Fudaba, et al Induction of HSP90 in rat liver by geranylgeranylacetone XV
III International Congress of The Transplantation Society, Roma
2000. 8. 27-9. 1
- 9) 松田暉 心臓移植と医工学治療 第 14 回日本医工学治療学会 2000. 2. 25-26
- 10) 中谷武嗣他 末期的心不全に対する外科的治療法としての左心補助人工心臓と心臓移植 第 65 回日本循環器学会総会・学術集会 2001. 3. 26
- 11) 川合明彦他 人工臓器と移植医療-その適応と問題点- 第 38 回日本人工臓器学会
2000. 9. 28

分担研究課題 献腎移植における移植可能限界に関する研究

分担研究者 長尾 桓 東京医科大学外科
研究協力者

雨宮 浩 (国立小児病院小児医療研究センター)

長谷川 昭 (東邦大学医学部腎臓学)

相川 厚 (東邦大学医学部腎臓学)

小山 勇 (埼玉大学医学部外科)

飯野靖彦 (日本大学医学部内科学)

高橋公太 (新潟大学医学部泌尿器科)

黒田達夫 (国立小児病院外科)

寺岡 慧 (東京女子医科大学外科)

湯沢賢治 (筑波大学外科)

鈴木盛一 (国立小児病院小児医療研究センター)

小崎正巳 (東京医科大学理事)

研究要旨

日本臓器移植ネットワーク・関東甲信越ブロックで行なわれる心停止後の
献腎移植例を対象に、コアクーリング法および灌流保存法の有効性を検討した。

A. 研究目的

献腎(死体腎)移植の成績の著しい向上に伴い、腎グラフトの不足が深刻となった。欧米においてすらも、心停止ドナーの腎を移植しようとする研究が盛んに行われている。

わが国における心停止ドナーの阻血による腎機能障害を防止するためのドナーの処置並びに阻血障害を受けた腎の機能回復を目指した灌流法による腎コンディショニング等日本独自の方法が世界の注目をあびている。

本研究は心停止ドナーからの最も適切な腎提供の手法を検討するため、日本臓器移植ネットワーク関東甲信越ブロック参加施設の協力を得て、日本臓器保存生物医学会の組織を利用して総合的に研究を分担推進し、その成果を移植適応境界型献腎移植の適応拡大に応用し、もってわが国の献腎不

足の解消に貢献することにある。

B. 研究方法

日本臓器移植ネットワーク・関東甲信越ブロックセンター・実務者委員会との協議のもと、承諾の得られる移植施設に研究に参加していただく。対象はそれらの施設で行なわれる献腎移植である。

1) 研究対象群

対照群の編成は、日本臓器移植ネットワークが行った方針に従う。

1群: ダブルバルン還流法+単純浸漬法

2群: ダブルバルン還流法+灌流処置法

3群: コアクーリング法+単純浸漬法

4群: コアクーリング法+灌流処置法

特殊な例として死体内還流を全く行わずに献腎された場合は、上記4群以外の症例として集積する。

2) 臨床データの収集・解析

日本臓器移植ネットワーク関東甲信越ブロックの協力を得て収集する。なお、必要な追加データについては参加施設の協力を得て収集する。これらのデータを基に、4群の内どの処置法が優れた成績を示すかを求める。また、得られた成績の中で、適応限界型のドナー、腎グラフトについて、どの処置法が最も有効であったかを検討する。

用語の説明

①心停止ドナーの処置の2方法：ダブルバルン法とは、死体内にダブルバルンを装着し、落差あるいはポンプにより、冷却保存液で腎を死体内還流したものを指し、コアクーリング法とは、ドナーに人工心肺を装着し、腎を死体内還流したものを指す。
②腎グラフトの処置の2方法：単純浸漬法と灌流処置法であり、前者は UW 液、EuroCollins 液等を用いた単純冷却保存群であり、後者は単純浸漬法で搬入された腎を灌流保存装置で灌流処置した後に、直接移植するか、または再度単純浸漬保存をして搬送した後に移植したものを指す。

(倫理面への配慮)

コアクーリング法と灌流処置法を施した腎については、この二つの方法で保存した腎であることを移植施設およびレシピエント予定者に説明し移植をうけることの同意を得ることとします。同意が得られない時は、通常の「ダブルバルン還流法+単純浸漬法」でそのレシピエント予定者に移植を行ない、不利益が生じないよう配慮します。なお、本研究の実施については、分担研究者の所属する施設（東京医科大学）の倫理委員会に申請し、すでに承認を得ています。また関東甲信越ブロックの実務者委員会の承認とほぼ全移植施設の承諾を得ています。

研究全体を通して、医師の守秘義務を基本とし、個人識別情報の守秘と個人の人権を守ることにより倫理的配慮とします。

C. 研究成果

日本臓器移植ネットワーク・関東甲信越ブロックセンターでの協議に基づき、登録されている腎移植施設である 51 施設に本研究への参加、協力を文書にて依頼しました。42 施設から回答を得、うち 37 施設から承諾の返事を文書で頂いています。回答の無かった施設および承諾の得られなかった施設は、関東甲信越ブロックセンターに登録されてはいるものの現在は献腎移植を行っていない施設がほとんどでした。すなわち現在活動的に献腎移植を行なっている施設のほぼ全ての参加、協力が得られました。

平成 12 年中に関東甲信越ブロックで行なわれた心停止後の提供による献腎移植は 24 ドナーから 48 回でした。うち 47 回の腎移植データがブロックセンターに報告されています。24 ドナーの平均年齢は 44.6 歳、47 レシピエントの平均年齢は 46.7 歳、WIT は平均 4.3 分(0-30 分)、TIT は平均 12 時間 12 分(5 時間 34 分-27 時間 26 分)でした。移植後 1 ヶ月の時点でまだ透析から離脱していない例は 2 例(4%)であり、残り 45 例の ATN 期間は平均 10.8 日でした

24 ドナーのうち 1 ドナーからの 2 腎はコアクーリング法で摘出されましたが(3 群)、1 腎は移植 13 日後に、もう 1 腎は 71 日後に透析から離脱しています。

灌流保存された腎臓は 4 腎でした(2 群)。1 腎は WIT30 分、TIT27 時間と条件の悪い腎臓であり、灌流保存中の灌流量、灌流圧などの諸指標も不良でしたが、移植後は機能しませんでした。この対側腎は単純浸漬法で保存された後移植されましたが(1 群)、やはり機能しませんでした。

D. 考察

今回は本研究の初年度であり、症例数も少なく、とくに2群、3群、4群の例が少数でした。そのため今回の成績からは結論らしきことは言えません。移植後の成績には、移植腎の状態のみでなく、「年齢、透析期間、術前合併症などレシピエントの諸条件」、「組織免疫学的適合性、拒絶反応、免疫抑制剤など免疫学的問題」、「感染症など術後合併症」など多数の因子が関与します。したがって多くの症例を集積しないと客観的検討に耐え得ないと考えます。しかし、今回の成績でも無機能腎が2例にみられたこと、またATNは平均10.8日もみられたことは本研究の意義と重要性を示唆する結果といえます。

E. 結論

平成12年に関東甲信越ブロックで行なわれた献腎移植のほとんどは心停止後の提供であり、無機能腎がある一定の頻度で見られるとともに、平均10.8日のATNがみられた。各群の症例数が少なく、今年度の成績から結論は出せないが、本研究の重要性は示唆された。次年度以降さらに症例を集積し、研究を進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kozaki, K., et al.: Development of hypothermic continuous perfusion preservation machine equipped with nonpulsatile pump and its clinical application. *Transpl. Proc.* 32:5~9, 2000
- 2) Kozaki, K., et al.: Usefulness of high-risk renal graft conditioning: Functional improvement of high-risk grafts by addition of reagents to

continuous hypothermic perfusion preservation solution. *Transpl. Proc.* 32:164~166, 2000

- 3) Matsuno, N., et al.: A useful predictor in machine perfusion preservation for kidney transplantation from non-heart-beating donors. *Transpl. Proc.* 32:173~174, 2000
 - 4) Kozaki, K., et al.: Prediction of kidney nonfunction after transplantation with machine perfusion preservation. *Transpl. Proc.* 32:275~276, 2000
 - 5) Degawa, H., et al.: Primary non-function grafts in cadaveric kidney transplantation. *Transpl. Proc.* 32:1903~1904, 2000
 - 6) 小崎浩一 他: High risk renal graft conditioning としての低温持続灌流保存法の有用性: 保存液中に薬剤を添加することによる High risk graft の機能改善について<Mannitol 添加の有用性>. *Organ Biology* 7(3):83~89, 2000
 - 7) 松野直徒 他: 献腎移植—マージナルドナーの機能温存—。今日の移植 13(1):53~57, 2000
 - 8) 松野直徒 他: 脳死と臓器移植—臨床検査からのアプローチ—臓器移植と臨床検査—脳死からの移植を中心に—腎臓移植. *Medical Technology* 28(3):249~255, 2000
 - 9) 小崎浩一 他: 低温持続灌流保存法—非拍動流ポンプを装着した低温持続灌流保存装置の開発とその臨床応用について—。 *Organ Biology* 7(4):15~33, 2000
- ### 2. 学会発表
- 1) Nagao, T.: Organ preservation using continuous perfusion machine. *International Symposium on Renal Transplantation*, 2000, 9

- 2) Kozaki, K., et al.: Lymphocyte sensitivities to cyclosporin in their clinical significance on renal transplantation. American Society for Transplantation Surgeons and American Society for Transplantation joint Meeting, 2000, 5
- 3) 小崎浩一他:臓器移植の現状と展望—わが国の臓器移植推進の為の今後の課題—。第62回日本臨床外科学会総会, 2000, 11
- 4) 櫻井悦夫 他:心停止後検死結果司法解剖となり献腎提供にいたらなかった症例。第36回日本移植学会総会, 2000, 10
- 5) 松野直徒 他:脳死移植の現状と問題点 低温灌流保存液 UW-gluconate 液を用いて保存を行った献腎移植の, 経験。第27回日本低温医学会総会 2000, 11
- 6) 岩本 整 他:心停止ドナーからの肝移植における低温持続灌流保存法の有用性。第100回日本外科学会総会, 2000, 4
- 7) 鳴海康方 他:ブタ肝移植における低温持続灌流ブタ肝移植における低温持続灌流流について。第7回日本臓器保存生物医学会総会, 2000, 5
- 8) 小崎浩一 他:心停止ドナー腎の保存法としての低温持続灌流保存法の有用性。第7回日本臓器保存生物医学会総会, 2000, 5
- 9) 櫻井悦夫 他: 献腎移植における high-risk donor に関する検討—腎臓摘出前のドナーS-Cr値と24時間無尿例について。第7回日本臓器保存生物医学会総会, 2000, 5
- 10) 内山正美 他:腎移植における低温持続灌流保存法の意義—保存終了時の腎血管抵抗を中心として。第7回日本臓器保存生物医学会総会, 2000, 5
- 11) 松野直徒 他:新しい灌流保存液 UW-gluconate 液を用いて保存を行った献腎移植の一例。第36回日本移植学会総会, 2000, 10
- 12) 内山正美 他:心停止後摘出肝における低温持続灌流保存法の検討(拍動流と非拍動流の比較)。第36回日本移植学会総会, 2000, 10
- 13) 小崎浩一 他:当センターにおける腎移植後重症肺感染症に対する治療 strategy。第36回日本移植学会総会, 2000, 10
- 14) 松野直徒 他:献腎移植における移植腎機能発現に関する新しいレシピエント選択基準への提言。第36回日本移植学会総会, 2000, 10
- 15) 竹内裕紀 他:腎移植成績におけるプレドニゾンとメチルプレドニゾンの比較—メチルプレドニゾンの有用性—。第36回日本移植学会総会, 2000, 10
- 16) 河上悦子 他:移植腎に対するカメラ法による ^{99m}Tc -DTPA 血漿クリアランス (GFR) 測定法の検討。第40回日本核医学会総会, 2000, 11
- 17) 竹内裕紀 他:腎移植におけるプレドニゾンとメチルプレドニゾンに比較。第63回東京医科大学免疫・アレルギー研究会, 2000, 5
- G. 知的所有権の取得状況
特になし。

臓器移植長期成績向上に関する研究

田中紘一 京都大学大学院医学研究科移植免疫医学講座 教授
研究協力者 太田和夫 太田医学研究所 所長
大橋靖雄 東京大学大学院医学研究科
健康科学・看護学専攻生物統計学/疫学・予防保健学 教授
門田守人 大阪大学大学院医学系研究科
臓器制御医学専攻病態制御外科学 教授
猪股裕紀洋 熊本大学医学部小児外科 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学 教授
幕内雅敏 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 教授
小柳 仁 東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器外科学 教授
中谷武嗣 国立循環器病センター臓器移植部 部長
大島伸一 名古屋大学大学院医学研究科病態外科学 教授
松田 暉 大阪大学大学院医学系研究科機能制御外科学 教授

A. 研究目的

移植医療が国民に評価され、医療として定着・普及するには、移植患者の移植後 QOL がさらに向上するとともに、移植成績の正確な情報の収集と提供が必要不可欠である。本研究では、1. 臓器移植後の免疫抑制剤減量と免疫寛容導入の可能性を肝移植患者で明らかにすること、腎移植患者の長期移植腎生着向上を目的として、長期移植腎生着阻止因子の解明と長期移植腎生着の免疫学的機序解明、及び長期生着のための免疫抑制方法の開発する、2. 移植患者の長期成績について生存率と QOL を調査する。3. 移植成績の収集方法・組織を確立する、4. 移植後患者のケアの充実をはかり、わが国における移植医療現場でのレシピエントコーディネーターの役割を明らかにし、コーディネーターシステムを確立し、これを養成する体制をつくるを計る。

B. 研究方法

1.

肝移植

肝移植術後患者で、すでに 2 年以上経過して、肝機能正常、過去 1 年以内に拒絶のない患者で、本人および家族からのインフォームドコンセントを得られた患者を選択して、段階的免疫抑制剤の減量・離脱を行い、免疫寛容の実態を調査する。それまで 1 日 2 回投与であったものを、1 日 1 回→週 4 回→週 3 回→週 2 回→週 1 回→月 2 回→月 1 回と段階的に減量していき、最終的に中止する。各減量期間は 3-6 カ月とし、減量開始以後は月 2 回の頻度で肝機能をチェックする。減量・離脱中に肝機能の憎悪を認め拒絶反応と診断された場合は、タクロリムスを減量開始時の 1 日 2 回で再開する。免疫寛容に関する遺伝子を検索できるように

遺伝子解析に関する指針に従い、倫理委員会に申請する。

腎移植

1) 急性拒絶反応の長期移植腎生着への影響の解明

早期あるいは晩期急性拒絶反応は、抗免疫療法により大部分は抑制されるものの、長期移植腎生着に対しては不明である。1067例の生体、死体腎移植例のデータベースから解析を行い、急性拒絶反応の長期移植腎生着に与える影響を検討する。

2) boeder line change 型拒絶反応の臨床的意義の解明

臨床的に移植腎機能が全く正常で移植腎組織に細胞浸潤が見られる boeder line change の急性拒絶反応の存在が明らかにされつつある。腎移植後早期計画的移植腎生検を行った 189 例の臨床例のデータベースから、この拒絶反応の長期移植腎生着に対する影響を移植腎機能の推移や移植腎生着の面から検討する。

3) 高脂血症、高血圧症、糖尿病は腎機能に悪影響を及ぼすと考えられているが、腎移植患者では通常 1 腎しか移植されておらず、その影響は長期生着に著明に出ると予測される。今回、高脂血症、高血圧症、糖尿病の合併が移植腎生着に及ぼす影響を明らかにする目的で前述の 1067 例の生体、死体腎移植のデータベースから解析を行う。

4) 移植腎長期生着の免疫学的要因の解明
ヒト長期移植腎生着例の末梢血リンパ球、特にヘルパー T 細胞で costimulatory pathway の主要因子である CD28 の発現が抑

制されている現象を明らかにした。今回移植腎機能が良好な移植患者で CD28 陰性ヘルパー T 細胞の割合と慢性拒絶反応の発症との関係を検索し、また、その機能及び機序について分子生物学的解析を行い、移植腎生着にどのような役割を果たしているかを検討する。また、腎移植患者において急性拒絶反応と抗血管内皮細胞抗体との関係を検索する。

1. 移植後患者の生存率、QOL を調査する

2. 腎移植及び肝移植の登録の実態を調査し、あらゆる臓器の登録システムとその方法を確立する。平成 12 年度の腎臓移植後の追跡・評価の情報システムに関する研究については平成 11 年前と同様に 2000 年の 1 年間に、わが国で実施された腎移植の実態調査を行なった。また本年度は追跡調査として 1964 年以来わが国で実施された腎移植の全例につき調査を行なう。

3. 大阪大学における移植症例及び待機症例とレシピエントコーディネーターのあり方を検討する。

C. 研究結果

1.

肝移植後の免疫抑制剤離脱

21 例がプロトコールの対象となった。男女比は男 4 : 女 17 であり、移植時の平均年齢は 3.2 歳 (0.4-12.8) であった。血液型の

適合性は、一致 14 例、適合 7 例であり、不適合の症例はなかった。減量開始前の拒絶反応の既往は、3 例 (14.3%) に 1 回ずつ認めた。

このうち、現在タクロリムスを完全に離脱したのは 6 例 (28.6%)、減量中の症例は 13 例 (61.9%)、減量中に拒絶反応のためタクロリムスを再開したのが 2 例 (9.5%) である。離脱症例の平均離脱期間は 10 カ月 (1-20) であり、6 例とも減量開始前 1 年以内はおろか、移植後に一度も拒絶反応の既往のない症例であった。現在減量中の症例の投与状況は、週 4 回 (3 例)、週 3 回 (2 例)、週 2 回 (2 例)、週 1 回 (例)、月 2 回 (4 例)、月 1 回 (1 例) である。再開を要した 2 例は、減量開始後 3 カ月、17 カ月でそれぞれ拒絶反応が出現した。2 例ともステロイドパルスを要するには至らず、タクロリムスを減量開始時の投与量に戻しただけで対処できた。再開後の肝機能も安定している。

腎移植

1) 急性拒絶反応が移植腎長期生着に及ぼす影響

生体腎移植における急性拒絶反応発症は 572 例中 313 例 (54.7%) に、死体腎移植では 415 例中 201 例 (48.4%) にみられた。生体腎移植、死体腎移植ともに長期移植腎生着は急性拒絶反応の発症がない群で有意に良好であった ($p=0.0001$, $p=0.0009$)。また、3 年、5 年経過後の血清クレアチニン値は急性拒絶反応合併のない群では、急性拒絶反応合併群に比較して有意に良好であ

った。

2) border line change 型拒絶反応の臨床的意義の解明

1986 年から 1997 年までに腎移植を施行し、移植腎機能が安定した腎移植後 3 ヶ月で計画的移植腎生検を行った 189 例の生検所見で Banff 分類組織学的障害度の急性拒絶反応、border line change 型拒絶反応、border line change の診断基準を満たさないを示したものは、それぞれ、17 例、39 例、106 例であった。5 年生着率で見ると急性拒絶反応群は劣り、border line change 型及び border line change 群は診断基準を満たさない群では有意差はなかった。しかし、移植腎機能の推移でみると border line change 群は診断基準を満たさない群に比べて移植腎機能が低下した傾向が見られた。

3) 高脂血症、高血圧、糖尿病が長期移植腎生着に及ぼす影響

3-1) 高脂血症

生体腎移植後 1 年以上経過観察が可能であり、1 年経過時の高脂血症の有無が評価できた 194 例のうち 69 例 (35.6%) が高脂血症を有していたが、高脂血症のない 125 例に比べて長期移植腎生着に有意な差は認めなかった。また、死体腎移植例で同様な症例 165 例のうち 35 例 (21.2%) が高脂血症を有していたが、高脂血症をもたない 111 例と比較したが生着に有意な差は認めなかった。

3-2) 高血圧

生体移植後 1 年以上経過観察が可能で、1 年経過時の高血圧の有無が評価できた