

平成13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

2002.3

II. 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	55
分担研究報告			
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	58
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	62
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・京都大学医学部附属病院長	66
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	国立佐倉病院院長	77
5 献腎移植における危険因子の解析と成績向上のための方策に関する研究	…………… 寺岡 慧	東京女子医科大学腎臓病総合医療センター第三外科教授	95
6 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治療学教授	107

平成13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)

<p>安全な移植技術の確立に関する研究 (H12-再生-016)</p>
<p>主任研究者 磯部 光章 (東京医科大学大学院医学部総合研究科器官システム制御学系 呼吸器腫瘍学講座教授)</p>

- 1 転写因子、補動シグナルの制御による心拒絶反応の抑制
磯部光章 (東京医科大学大学院医学部総合研究科器官システム制御学系呼吸器腫瘍学講座教授)
- 2 HGFによる造血系再生の抑制
中村敬一 (大阪大学大学院医学部総合研究科再生医学講座分子組織再生分野生化学講座教授)
- 3 新規免疫抑制剤と遺伝子導入による移植後の拒絶反応の制御
鈴木盛一 (国立成育医療センター 研究所 移植・外科 研究部長)
- 4 血腫耐性獲得を応用した移植臓器の機能向上
澤 芳樹 (大阪大学大学院医学部総合研究科臓器制御外科講師)
- 5 可溶性補動シグナル分子による免疫寛容の導入法の確立
上出利光 (北海道大学遺伝子発現研究所免疫学教授)
- 6 遺伝子導入による拒絶反応抑制と移植臓器の機能制御
金田史史 (大阪大学大学院医学部研究科分子治療学教授)
- 7 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分野教授)
- 8 NK細胞導入による移植免疫制御
中山俊彦 (千葉大学大学院医学部免疫細胞医学教授)
- 9 安全な移植技術の確立に関する研究
山岡英生 (京都大学医学部消化器外科教授)
- 10 再生臓器細胞の安全な移植技術の確立に関する研究
指野 裕 (京都大学医学部臨床免疫学講座教授)
- 11 安全な移植技術の確立に関する研究
宮島 寛 (東京大学分子細胞生物学研究所教授)

<p>臓器移植の成績向上と開発に関する研究 (H12-再生-017)</p>
<p>主任研究者 深尾 立 (筑波大学臨床医学系外科教授)</p>

- 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)
- 2 臓器移植における移植可能限界に関する研究
長尾 恒 (東京歯科大学八王子医療センター 第5外科教授)
- 3 臓器移植長期成績向上に関する研究
田中敏一 (京都大学医学部附属病院長、移植免疫医学教授)
- 4 臓器移植長期予後に及ぼす組織適合性の意義
相原英彦 (国立成育医療院院長)
- 5 臓器移植における危険因子の解析と成績向上のための方策に関する研究
寺岡 豊 (東京女子医科大学腎臓病総合医療センター 第三外科 教授)
- 6 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)

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

- 1 病院開業モデル作成
大島伸一 (名古屋大学医学部泌尿器科教授)
- 2 腎バンクの今後のあり方について
澤 宏紀 (総務省医事課長)

<p>脳死下での臓器移植の社会基盤に向けての研究 (H12-再生-022)</p>
<p>主任研究者 大塚 敏文 (日本医科大学理事)</p> <p>横田 裕行 (日本医科大学多摩永山病院救急医学助教授)</p>

- 1 臓器提供施設内における臓器提供システムに関する研究
大塚敏文 (日本医科大学理事)
- 2 臓器提供にかかわる看護婦・士の意識および今後の課題に関する研究
山勢善江 (日本赤十字九州国際看護大学看護学助教授)
- 3 臓器提供病院における医師の役割と問題点
大和田 隆 (北里大学医学部救命救急医学教授)
- 4 ドナー家族のメンタルヘルスの実態とメンタルケアの実践に関する研究
堀川匡史 (東京女子医科大学精神科教授)
- 5 ドナー家族のメンタルケアシステムのあり方に関する研究
吉川武彦 (国立精神・神経センター精神保健研究所長)
- 6 臓器移植提供におけるレシピエント意識に関する研究
藤原研司 (埼玉医科大学第三内科教授)
- 7 コーディネーターの教育書作成に関する研究
菊地研三 ((株) 日本臓器移植ネットワーク))
- 8 脳死下での臓器移植の社会基盤に向けての研究
賀井表明 (山梨医科大学脳神経外科教授)

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

臓器移植の成績向上のために、わが国独自の臨床研究を行った。特に、ABO血液型不適合移植、心停止ドナーからの移植適応拡大、移植用心臓保存時間の延長、移植症例登録システムの構築及びそのデータに基づいた長期生着阻止因子の解明、肝臓移植後の免疫抑制剤離脱、レシピエントコーディネーターの活用、死体腎移植症例でのHLA抗原検査の意義、日本臓器移植ネットワークでの移植腎配分ルールの妥当性、肝細胞癌患者への肝移植適応拡大を検討し、成果を得た。今後、これらの成果を実際の臨床での臓器移植に取り入れ、臓器移植の短期的、長期的成績の向上が期待される。

分担研究者

長尾 桓 東京医科大学第五外科 教授
田中 紘一 京都大学医学部移植外科 教授
柏原英彦 国立佐倉病院 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
寺岡 慧 東京女子医科大学外科 教授

A. 研究目的

本研究は、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する。特に、臓器移植の臨床の場での諸問題を解決し、臓器移植の短期的、長期的成績の向上を目指す。諸外国から遥かに遅れた日本の臓器移植医療を、5年後には質量共に欧米に比肩でき、更に世界をリードするまでに育てることを最終目標としている。

B. 研究方法

(1) 臓器移植短期成績向上に関する研究

腎臓、肝臓移植のABO血液不適合移植の手術期管理の確立を目指し、全国の移植施設にアンケート調査し、症例を集積し、検討した。心臓移植 3施設の各々の保存液について調査し、移植後の心機能を検討した。献腎移植の移植可能限界に関する研究では、日本臓器移植ネットワークの協力を得て関東甲信越ブロックでの心停止後提供腎を対象に、コアクーリング法 and/or 低温持続還流法の行われた症例の移植成績をダブルバルーン還流法 and/or 単純浸漬保存法の症例と比較検討

した。

(2) 臓器移植長期成績向上に関する研究

臓器別の移植症例登録方法の開発とデータベースの項目の整備を行った。全ての臓器登録システムをNPO臨床研究支援ユニットへ移行する準備を行った。登録システムのデータに基づいた各臓器の長期成績を検討し、腎臓移植長期生着阻止因子を解析し、急性拒絶反応、高血圧、高脂血症が明らかとなった。また、肝臓移植後の免疫抑制剤減量と免疫寛容導入の可能性を探り、京都大学で小児生体肝移植で免疫抑制からの計画的離脱をはかった。レシピエントコーディネーターの意義、役割を検討するため、委嘱医療が盛んな米国でのレシピエントコーディネーター活動を調査した。死体腎移植症例の長期予後に関するHLA抗原検査の意義を明らかにするために、日本臓器移植ネットワークの全腎移植症例の情報提供を受け、移植後透析を離脱した832症例を対象に解析した。献腎移植における危険因子の解析のために、日本臓器移植ネットワークでの献腎移植症例について多くの因子について多変量解析し、各危険因子を解析した。その結果に基づき現在の献腎移植希望登録者を対象としてシミュレーション・スタディを行い、移植腎配分ルールを作成した。

(3) 臓器移植新領域開発に関する研究

肝細胞癌に対する生体肝移植症例の検討のために、我が国で1990年から2001年までに43施

設で行われた生体肝移植 1780 例中、肝癌症例 126 人について各種の因子について多変量解析し、肝癌再発のリスクファクターを明らかにした。

C. 研究結果

(1)臓器移植短期成績向上に関する研究として、腎臓、肝臓移植についてはABO血液型不適合移植の周術期管理の確立を目指し、全国の症例を集積し検討し、成果をまとめた。心臓移植については保存可能時間の延長を目的に各施設の保存液について検討し、6 時間までの保存は可能と結論を得た。献腎移植の移植可能限界に関する研究では、コアクーリング法および低温持続還流法の意義が僅かながらも示された。

(2)臓器移植長期成績向上に関する研究として、移植症例登録システムの構築を行った。そのデータに基づいた各臓器の長期成績を検討し、腎臓移植長期生着阻止因子として、急性拒絶反応、高血圧、高脂血症が明らかとなった。また、肝臓移植後の免疫抑制剤減量と免疫寛容導入の可能性を探り、小児生体肝移植では免疫抑制剤からの計画的離脱をはかった。さらに移植患者のQOL向上を目指し、レシピエントコーディネーターの意義、役割を検討した。また、死体腎移植症例の長期予後に関するHLA抗原検査の意義が明らかになった。献腎移植における危険因子を解析し、この成果から日本臓器移植ネットワークでの移植腎配分ルールが改定された。

(3)臓器移植新領域開発に関する研究として、我が国の肝臓病死の中で最も高頻度の肝細胞癌に対する生体肝移植症例の実際を検討し、肝癌再発のリスクファクターを明らかにした。肝細胞癌患者への肝移植の適応拡大は可能と考えられた。

D. 考察

(1)臓器移植短期成績向上に関する研究として、腎臓、肝臓移植のABO血液不適合移植の周術期管理は確立し、ABO適合例と同様に良好な成績を上げることが期待される。心臓移植の保存時間は 6 時間までは可能との結論が得られ、臨床の場

で適用が待たれる。献腎移植の移植可能限界に関する研究では、コアクーリング法および低温持続還流法の意義をより明らかにすることが求められている。

(2)臓器移植長期成績向上に関する研究として、移植症例登録システムの構築が始まり、そのデータに基づいた各臓器の長期成績を検討し、今後、各臓器の長期生着阻止因子の解明が期待される。また、肝臓移植後の免疫抑制剤減量と免疫寛容導入の可能性の解明から、より多くの生体肝移植症例での免疫抑制剤からの計画的離脱が期待される。さらにレシピエントコーディネーターの臨床での活躍が待たれる。また、死体腎移植症例の長期予後に関するHLA抗原検査の意義が明らかになり、実際の死体腎移植での活用が求められる。本研究の成果として改定された日本臓器移植ネットワークでの移植腎配分ルールによる献腎移植成績の解析が待たれる。

(3)臓器移植新領域開発に関する研究として、肝細胞癌患者に対する生体肝移植症例への適応が拡大され、臨床例の成績が蓄積され、さらに詳細に検討をすすめたい。

E. 結論

臓器移植の成績向上のために、わが国独自の研究を行った。特に、ABO血液型不適合移植、心停ドナーからの移植適応拡大、移植用心臓保存時間の延長、移植症例登録システムの構築及びそのデータに基づいた長期生着阻止因子の解明、肝臓移植後の免疫抑制剤離脱、レシピエントコーディネーターの活用、死体腎移植症例でのHLA抗原検査の意義、日本臓器移植ネットワークでの移植腎配分ルールの妥当性、肝細胞癌患者への肝移植適応拡大などを検討し、成果を得た。これらの成果を実際に臨床に取り入れ、臓器移植の短期的、長期的成績の向上が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1.論文発表

1) Y.Takada,T.Hori,K.Yuzawa,KI.Seino, H.Taniguchi,M.Otsuka,M.Kaneko,K.Fukao : Living donor with type IV-A choledochal cyst in liver transplantation . Transplantation . 72(3)551-552. 2001.

2)A.Suzuki,YW.Zheng,K.Fukao,H.Nakauchi, H.Taniguchi : Clonal expansion of hepatic stem/progenitor cells following flow cytometric cell sorting . Cell Transplant . 10(4-5)393-396 . 2001.

3)Teraoka S, Nomoto K, Kurokawa K, et al: Multivariate analyses of factors contributing to early graft function in 759 kidney transplants from non-heart-beating donors. Transplant Proc 33: 1125-1126, 2001

4)寺岡 慧、大島伸一、長谷川昭、他: 献腎移植の現状と今後の課題. 今日の移植 15: 147-153, 2002

5)寺岡 慧、大島伸一、長谷川昭、他: わが国における献腎移植の現状と今後の課題. 泌尿器外科(印刷中)

6)嶋村剛、石川博人、深井原、古川博之、藤堂省: 肝移植: 現況と展望 I. 現況と展望 脳死肝移植 日本内科学会雑誌 90(1): 21-28, 2001 Jan.

7)Takeyoshi I, Zhang S, Nomoto M, Zhu Y, Kokudo Y, Suzuki T, Hamada N, Nemoto A, Starzl TE, Todo S: Mucosal damage and recovery of the intestine after prolonged preservation and transplantation in dogs. Transplantation 71(1): 1-7, 2001 Jan.

8)Kishino S, Koshinami Y, Hosoi T, Suda N, Takekuma Y, Gandoh S, Furukawa H, Todo S, Miyazaki K: Effective fluconazole therapy for liver transplant recipients during continuous hemodiafiltration. Therapeutic Drug Monitoring 23(1): 4-8, 2001 Feb.

9

)

Y.Inomata,

T.Nakamura,S.Uemoto,K.Tanaka,G.

Wakabayashi, M.Shimazu : Domino Split-Liver Transplantation From a Living Donor:Case Reports of In Situ and Ex Situ Splitting . Liver Transplantation . 7(2)150-153.2001

10) T.Yoshikawa, J.B Black, M.Uhira, K.Suzuki, S.Suga, K.Iida, Y.Saito, K.Asonuma, K.Tanaka, Y.Asano: Comparison of Specific Serological Assays for Deagnosing Human Herpesvirus 6 Infection after Liver Transplantation . Clinical And Diagnostic Laboratory Immunology. 8(1)170-173.2001

分担研究報告書

分担研究課題 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	新潟大学大学院腎泌尿器病能学分局教授
	東間 紘	東京女子医科大学泌尿器科学教室教授
	落合武徳	千葉大学大学院医学研究院先端応用外科教授
	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	京都大学医学部移植外科教授
	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外科学第一教授
	北村惣一郎	国立循環器病センター総長
	川合明彦	東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所講師

研究要旨

臓器移植の成績向上と開発に関する研究での短期的な成績向上をめざし、手術術式および周術期管理の研究として、腎臓、肝臓、心臓の移植について検討した。腎臓移植では、A B O血液型不適合腎臓移植と、腹腔鏡下ドナー腎摘出術について調査し、まとめた。肝臓移植では、スプリット肝移植とドミノ肝移植の妥当性が示された。心臓移植では、6時間保存の可能性が示唆された。

A. 研究目的

臓器移植の成績向上と開発に関する研究での短期的な成績向上をめざし、手術術式および周術期管理の研究として、わが国で臨床例がある腎臓、肝臓、心臓の移植を対象とした。これらの臓器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、解決の方策を見いだすことにも特徴があり、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

腎臓移植では、適応拡大のためA B O血液型不適合移植と腹腔鏡下ドナー腎摘出術を中心に検

討した。A B O不適合腎臓移植は、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、A B O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不適合腎臓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。腹腔鏡下ドナー腎摘出術は、手術創が小さく、在院日数が短く、ドナーに対する負担の軽

減という利点がある一方、高度な手術手技を要すること、ひとたび合併症が起こると致命的となりがねないことから、その適応には慎重を要すると言われている。最近、この術式の導入が盛んであるが、全国の腎移植施設での本術式の症例数、術式の詳細など明らかではない。これを調査し、問題点を明らかにする。

肝臓移植では、生体肝移植の適応拡大を目指して、1つのグラフトを2つに分割して2人に移植するスプリット肝移植、肝不全レシピエントの摘出肝を別のレシピエントに移植するドミノ肝移植の適応、方法について検討した。研究協力者の施設での実際の臨床例について報告し、検討した。

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. 研究成果

腎臓移植では、A B O不適合腎臓移植は、現在の全生体腎移植症例の13%を占めていることが明らかになり、さらに、長期的にはA B O適合腎臓移植より成績が良いということも明らかになった。しかし、強力な免疫抑制のための死亡率

3%程度という問題を解決し、長期成績向上につながる周術期管理を確立のため、全国の施設での周術期管理を調査し、まとめた。腹腔鏡下ドナー腎摘出術は、全国の腎移植施設での本術式の症例数、術式の詳細などについて調査、結果をまとめた。

肝臓移植では、スプリット肝移植とドミノ肝移植の適応、方法について、研究協力者の施設での実際の臨床例について報告し、検討を加えた。両者の妥当性が示され、今後の増加の可能性が示された。

心臓移植では、各移植施設の症例を検討し、現在の保存限界とされている4時間という保存期間での良好な成績が示された。一方で各施設での基礎的研究より、6時間保存の可能性が示唆された。

D. 考察

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。A B O血液型不適合腎臓移植は、長期的にはA B O血液型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、A B O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ことを目的とし、A B O血液型不適合腎臓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、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、明らかにした。今後、A B O血液型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ことが望まれる。

肝臓移植では、生体肝移植において非常に高度な技術で行われるスプリット肝移植とドミノ肝

移植の適応、方法について検討した。研究協力者の施設での実際の臨床例について検討したが、何ら問題なく行われており、今後、症例の増加が期待される。

心臓移植では、現在の保存限界とされている4時間から6時間保存への可能性が示唆され、今後、心臓移植の臨床での応用が期待される。

腎臓、肝臓、心臓移植で、今回得られた移植適応拡大のための方策は、いずれも臨床に直結するもので、これらの研究成果により、最終的に臓器移植医療が国民に評価され、一般医療として定着・普及させることを期待したい。

E. 結論

腎臓移植では、A B O血液型不適合腎臓移植と、腹腔鏡下ドナー腎摘出術について調査し、まとめた。肝臓移植では、スプリット肝移植とドミノ肝移植の妥当性が示された。心臓移植では、6時間保存の可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) K. Takahashi, K. Saito, K. Tanabe, H. Toma, T. Agishi, A. Aikawa, T. Ohara, A. Hasegawa, K. Uchida, S. Takahara, A. Okuyama, Y. Kamiryo, H. Takagi, T. Sonoda, K. Ota: First report of a 7-year survey on ABO-incompatible kidney transplantation in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 5;119-125, 2001

2) H. Toma, K. Tanabe, T. Tokumoto, H. Shimmura: Time-dependent risk factors influencing the long-term outcome in living renal allografts: donor age is a crucial risk factor for long-term graft survival more than 5 years after transplantation. *Transplantation.* 72(5);940-947, 2001

3) 堀誠司, 落合武徳: Tacrolimus と腎移植. 腎と透析. 51(4):513-518, 2001

4) 吉村了勇, 岡本雅彦, 秋岡清一, 大森吉弘: 長期

予後と marginal recipient について. *Renal Transplantation.* 2(4)2-5, 2001

5) Hashikura Y, Kawasaki S, Terada M, Ikegami T, Nakazawa Y, Urata K, Chisuwa H, Mita A, Ohno Y, Miyagawa S: Long-term results of living-related donor liver graft transplantation: a single-center analysis of 110 transplants. *Transplantation* 72:95-99, 2001

6) Hashikura Y, Kawasaki S, Miyagawa S, Terada M, Ikegami T, Nakazawa Y, Urata K, Chisuwa H, Ogino S, Makuuchi M: Recent advance in living donor liver transplantation. *World J Surg* 26: 243-246, 2002

7) K. Tanaka, F. Oike, N. F. de Souza: Living and cadaveric split-liver donation: methods of overcoming a shortage in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 6;59-63, 2001

8) 幕内雅敏, 菅原寧彦: 21世紀に期待される医学と医療II-治療. 移植医療. *Pharma Medica.* 19;17-20, 2001

9) 水野豊, 関口悟, 大河内信弘, 里見進, 藤盛啓成, 渡辺道雄: ブタ臓移植モデルの作製および臓内外分泌ドレナージ法の比較検討. 移植. 36(4):214-224, 2001

10) Fudaba Y, Ohdan H, Tashiro H, Ito H, Fukuda Y, Dohi K, Asahara T. Geranylgeranylacetone, a heat shock protein inducer, prevents primary graft nonfunction in rat liver transplantation. *Transplantation* 2001 Jul 27;72(2):184-9

11) 松田 暉: 慢性心不全の治療 心臓移植. 治療学. 35(12)1318-1323, 2001

12) 川合明彦: 循環器外科 心移植. *Medicina.* 38;1150-1151, 2001

2. 学会発表

1) K. Takahashi, S. Takahara, K. Uchida, S. Oshima, H. Toma, T. Sonoda: 3-year results of ABO-compatible kidney transplantation under tacrolimus immunosuppression in Japan.

The 2nd international congress on immunosuppression. California, USA. 2001

2) K. Tanabe, T. Tokumoto, H. Shimura, S. Fuchinoue, S. Teraoka, H. Toma: Improvement in the outcome of ABO-incompatible renal transplantation under tacrolimus immunosuppression.

AST. Chicago Am. 2001.

3) 吉永有信, 堀誠司, 岡住慎一, 落合武徳, 坂本薫, 山田英夫, 有田誠司, 岩下力, 柏原英彦: マルチスライス CT による腎移植ドナーの三次元血管描出法. 日本腎臓移植臨床研究会. 2001

4) N. Yoshimura, M. Okamoto, K. Akioka, K. Nakamura, H. Ushigome, K. Kadotani, Y. Nakane, I. Aikawa, T. Ota, Y. Ohmori: Long-term results and complications of living related kidney transplantation in a single center. Thirty years experience.

The 2nd International congress on immunosuppression. San Diego USA. 2001

5) **K Tanaka: The present and future in living donor liver transplantation. 2001 A Transplant Odyssey. Istanbul, Turkey. 2001**

6) 菅原寧彦, 幕内雅敏: シンポジウム後区域グラフトを用いた成人生体肝移植. 第37回日本移植学会総会. 東京. 2001.

7) 関口悟, 大河内信弘, 里見 進: 胆道閉鎖症に対する生体肝移植の適応. 第87回日本消化器病学会総会. 東京. 2001

8) **Ohdan H, Itamoto T, Tashiro T, Katayama K, Fudaba Y, Mizunuma, K. Ishizaki, K. Sugino, S. Marubayashi, T. Asahara: Novel method using near-infrared spectroscopy to assess intrahepatic anastomosis between hepatic veins of right lobe graft in living-donor liver transplantation International Congress of Organ Shearing 2001**

9) 松田 暉: 脳死からの臓器移植—現状と展望—. 文部科学省所轄ならびに国立大学附置研究所長会議. 大阪. 2001.

G. 知的所有権の取得状況

特になし。

分担研究報告書

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	東京医科大学第五外科教授
研究協力者	相川 厚	東邦大学医学部腎臓学講師
	雨宮 浩	国立小児病院小児医療研究センター長
	飯野靖彦	日本医科大学内科学第二教授
	黒田達夫	国立小児病院外科
	小崎正巳	東京医科大学理事
	小山 勇	埼玉大学医学部外科教授
	鈴木盛一	国立小児病院小に医療研究センター部長
	高橋公太	新潟大学大学院腎泌尿器病能学分局教授
	長谷川昭	東邦大学医学部腎臓学教授

研究要旨 昨年度に引き続き、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た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。また動物実験で幼小児ドナーからの腎移植の可能性を検討した。以上の研究を通じて献腎移植可能限界の拡大を志向した。

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。また幼小児ドナーから成人への腎移植は一般に困難で成績も不良とされている。

本研究で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。また幼

小児ドナーからの腎移植の可能性を検討し、その問題点と展望を明らかにする。

B. 研究方法

1. コアクーリング法および灌流保存法の有効性の臨床的検討

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た献腎移植を対象とした。

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の方針に従った。

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

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した。なお、必要な追加データについては参加施設の協

力を得て収集した。これらのデータを基に、コアクーリング法、灌流処置法の有効性を検討した。

2. 小児ドナーからの腎移植の可能性の検討

1) 現状の調査

日本臓器移植ネットワークの協力によりわが国の献腎移植における小児ドナーからの腎移植の現状を調査した。

2) 基礎的研究

生後2週間の幼若SDラットを用い、右腎摘出後左腎を2時間阻血し、その後血流を再開した。24時間生存率、24時間後の腎組織像を検討した。なお対照群として8-10週齢の成体ラットを用いた。

(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た。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に配慮した。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る。また関東甲信越ブロックの実務者委員会の承認と各移植施設の承諾も得ている。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倫理的配慮を行なった。

C. 研究成果

1. コアクーリング法および灌流保存法の有効性の臨床的検討

平成13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23ドナーから46回であった。うち40回の腎移植データがブロックセンターに報告されている。こ

の40回の腎移植を対象として検討した。ドナーの平均年齢は50.1歳、レシピエントの平均年齢は47.0歳、WITは平均6.9分(0-35分)、TITは平均12時間39分(4時間43分-34時間17分)であった。移植後1ヶ月の時点の評価で、**immediate function**は2例であり、**primary non-function**は3例にみられ、残り35例のATN期間は平均11.3日であった。

3腎はコアクーリング法で摘出されたが(3群)、それぞれ5,15,22日後に透析から離脱した。とくに22日後離脱の1例はWIT4分、TIT25時間40分と条件の悪い移植であったが、移植後1ヶ月にはCrは1.24まで下降し、良好に機能した。

灌流保存された腎臓は3腎であった(2群)。2腎は7日後に、1腎は15日後に透析から離脱した。対側腎は透析離脱までにそれぞれ12、18,11日を要した。

2. 小児ドナーからの腎移植の可能性の検討

1) 現状の調査

平成9年から平成13年9月までに日本臓器移植ネットワークで行なわれた15歳以下のドナーからの献腎移植は16ドナーから32例であった。このうち6例は1歳のドナーから成人や10歳以上の小児への移植であったが、1例の死亡を除き、何れも最終的に良好に機能した。しかし、移植後の透析期間は長い傾向がみられた。

2) 基礎的研究

24時間の生存率で比較すると、幼若体では18匹中13匹が死亡、成体では14匹中3匹が死亡し、幼若体は成体に比して阻血処置に対して弱かった。生存例のみの検討では、BUNは両群に差なく、Crは幼若体で低かった。

組織学的検討では、幼若体の正常腎は成体に比べ糸球体は小型で数も少なく、また

ポーマン囊の境界が不明瞭であった。尿細管構造も幼若体では未熟であった。阻血再灌流直後は、幼若腎で糸球体のうっ血と浮腫が著明であった。しかし 24 時間には細胞増殖が尿細管部の細胞で数多くみられた。この増殖反応は幼若腎で強い傾向があった。

再灌流 24 時間後、血漿中の TNF α は幼若ラットで著しい上昇を示した。

D. 考察

今年度の症例におけるコアクレーリング法および灌流保存法の成績は伝統的なダブルバルン還流法、単純浸漬法に比して勝るとも劣らない結果であった。とくに、条件の悪いマージナル・グラフトでその有効性が発揮される可能性が示唆された。

幼小児ドナーから成体への腎移植は可能であるが、組織学的にも未熟であり特別な配慮が必要と思われた。再灌流 24 時間後の幼若ラットでみられた TNF α の上昇は、その腎における細胞増殖反応との関連において興味ある結果であった。

E. 結論

平成 13 年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では、12 年度と同様に無機能腎がある一定の頻度で見られるとともに、平均 11.3 日の ATN がみられた。例数は少ないがコアクレーリング法および灌流保存法の成績は良好であった。

幼小児ドナーから成体への腎移植は十分可能であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Zhang HQ, Lu H, Enosawa S, Amemiya H, Takahara S, Sakamoto K, Suzuki S. Identification of Novel Genes Associated with Immune Suppression in Renal Transplant

Patients. Transplant Proc in press.

2. Kuroda T, Enosawa S, Endo M, Ozaki M, Morikawa N, Suzuki S, Amemiya H. Early Infantile Kidney as a Marginal Donation Resource; Histology and Pathophysiology. Transplant Proc in press.

3. Zhang HQ, Lu H, Enosawa S, Takahara S, Sakamoto K, Nakajima T, Saito H, Suzuki S. Microarray analysis of gene expression in PBMCs in renal recipients. Transplant Proc in press.

2. 学会発表

1. Zhang HQ, Lu H, Enosawa S, Amemiya H, Takahara S, Sakamoto K, Suzuki S. Identification of Novel Genes Associated with Immune Suppression in Renal Transplant Patients. The 6th Congress of the International Society for Organ Sharing, 7/25-27, 2001, Nagoya

2. Kuroda T, Enosawa S, Endo M, Ozaki M, Morikawa N, Suzuki S, Amemiya H. Early Infantile Kidney as a Marginal Donation Resource; Histology and Pathophysiology. The 6th Congress of the International Society for Organ Sharing, 7/25-27, 2001, Nagoya

3. Zhang HQ, Lu H, Enosawa S, Takahara S, Sakamoto K, Nakajima T, Saito H, Suzuki S. Microarray analysis of gene expression in PBMCs in renal recipients. The 2nd International Congress on Immunosuppression, San Diego, 6-8 Dec, 2001

4. 張 慧き、路 華、高原史郎、坂本 薫、絵野沢 伸、鈴木盛 一. 蛍光ディフレンシャルディスプレイ

法による安定期腎移植患者の末梢血リンパ球における遺伝子発現変化の検討. 第 31 回日本免疫学会総会学術集会 平成 13 年 12 月 11-13 日 (大阪)

G. 知的所有権の取得状況

特になし。

分担研究報告書

臓器移植長期成績向上に関する研究

分担研究者	田中絃一	京都大学大学院医学研究科移植免疫医学講座 教授 京都大学医学部附属病院 病院長
研究協力者	太田和夫 大橋靖雄	太田医学研究所 所長 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 絃	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
	川合明彦	東京女子医科大学附属日本心臓血管研究所 循環器外科学
	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

研究要旨

臓器移植長期成績向上のために、継続状ある移植登録システムの確立ができた。それぞれ 臓器移植の免疫抑制療法が分析され、より有効な療法が開発されつつある。また、患者支援のコーディネーターの重要性と教育方法が確立されつつある。

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、I. 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、2) 心移植後至適免疫抑制療法を求めること、3) 腎 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。II. 移植成績の収集方法・組織を確立する、III. 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。

B. 研究方法

I.1) 肝臓移植

1990年6月から2001年12月まで115名の生体肝移植患者に免疫抑制剤の離脱を試みた。115例中48例は副作用やコンプライアンスの問題で非計画的に免疫抑制剤が中止となった症例である(非計画的減量症例離脱群)。67例ではprospectiveに免疫抑制剤の離脱が計画された(計画的減量症例)。計画的減量症例には、移植から2年以上経過しており最近1年以上肝機能が安定して拒絶反応がなかった症例を対象とし1年半以上の期間をかけて慎重に減量離脱を行った。非計画的減量症例では、免疫抑制剤を中止せざるを得ない原因があるため、多くの場合、減量に時間をかけることはできなかった。離脱中、拒絶反応が起こった場合はタクロリムスの投与再開か、ステロイドパルス療法を行った。

また、免疫寛容のメカニズムを明らかにすることは、どの患者が安全に免疫抑制剤から離脱できるのかを知るためにも、あるいは将来的に積極的に免疫寛容を誘導する方法を考案するためにも重要である。す

に、動物実験で認められている免疫寛容のメカニズム、すなわち、キメリズム、制御性 T 細胞、NKT 細胞、リンパ球のアポトーシスなどが臨床の肝移植後の免疫寛容にも肝要であるのかどうかを調べる。また、未知の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、倫理委員会に申請し承認を受け実施開始した。なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 13 年 3 月 29 日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）を遵守した。

成人に対する生体部分肝移植は、1994 年の初の成功例以来、徐々に症例数が増加し、本邦においては 300 例以上行われるようになった。欧米では成人のドナーが不足していることから、2 人の成人に対する分割肝移植とともに、成人に対する生体肝移植を進めていくことが不可欠となっている。成人例では、いかに十分な重量のグラフトを、ドナーの安全性を失うことなく、確保するかが問題となっている。成人生体肝移植においては、世界的には右葉グラフトが主流である。しかし、ドナーの左葉：右葉の比率が右葉グラフトを選択しうるか判断する大きなポイントとなる。ドナーの右葉の比率が 70% を超えたものでは、ドナーに不可逆的な高ビリルビン血症を来す可能性があるため、適応外としなくてはならない。このような問題を克服するために、右後区域グラフトを考案し、良好な成績を得たので概説する。

左葉＋尾状葉グラフトでは十分な体積が確保できず、ドナーのなかで右葉の比率が 70% を超えている場合、通常はドナーとなりえない。右後区域の体積が左葉＋尾状葉よりも大きく、右後区域で患者の **metabolic demand** を満たすと考えられる場合に適応とした。

1.2) 心臓移植

臓器移植長期成績向上に関して、心臓移植における慢性移植臓器機能不全制御に関する検討を臨床例を中心に継続して行っている。これまでに国立循環器病センターでフォローアップを行っている海外渡航移植症例 6 例に

おいて、定期的な心筋バイオプシーと、冠動脈に関する検査（冠動脈造影、血管内エコー）を行い、免疫抑制療法との関係を検討している。免疫抑制療法としては、Neoral, CellCept, Predonine による三者併用を主体とし、諸臓器機能などにより OKT3 による導入を行っている。また、プログラフを主体とするものもあり、その長期的な差も検討する予定である。さらに定期的に Flow PRA Screening Test による pan reactive antiibody (PRA) 検査を行い、拒絶反応との関係について経過観察を行っている。慢性拒絶反応に影響すると考えられる CMV 感染予防にも留意し、PCR 法およびアンチゲネミア法を併用して定期的に検査を行っている。

東京女子医大では、拡張型心筋症の女性（身長 157 cm、体重 49 kg）に 2001 年 7 月 26 日当院にて心臓移植術が施行した。免疫抑制療法は FK、MMF とステロイドの 3 者併用療法を行った。術中よりメチノレブレドニゾロンを開始し、術後 1 日目より FK と MMF の投与を開始した。MMF は術後 2.25g/day 3x より開始した。血中濃度の測定は FK は LIMA 法により MPA は EMIT 法により求め、ACU は台形法により算出した。

1.3) 腎臓移植

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。1557 例の生体、死体腎移植例のデータベースから解析を行い、急性拒絶反応の有無、発症回数、発症時期、治療への反応度が長期移植腎生着に与える影響を検討した。

2.border 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まったく正常で移植腎組織に細胞浸潤がみられる border 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（2-3 ヶ月）計画的移植腎生検を行った 274 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、また、移植後 1

年で移植腎生検を行った 127 例ではその組織学的所見との相関を検討した。

3. 高脂血症、高血圧症、糖尿病が長期移植腎生着に及ぼす影響の解明

一般に高脂血症、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、腎移植後 1、3 年の時点での高脂血症（血清コレステロール値 $\geq 220\text{mg} / \text{dl}$ ）、高血圧症（血圧 $\geq 130/80\text{mmHg}$ ）、糖尿病（治療有）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 1557 例の生体、死体腎移植のデータベースから解析を行った。

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免疫学的及び分子生物学的解析を行ない、移植腎生着にどのような役割を果たしているかを検討した。また、*chronic allograft nephropathy* の *effector cell* を明らかにする目的で *chronic allograft nephropathy* 合併症の移植腎生検組織への浸潤細胞の免疫組織学的検索を行った。

5. 対象

急性拒絶反応、高脂血症、高血圧、糖尿病の長期移植腎生着への影響は 1983 年以降にシクロスポリン、タクロリムスによる免疫抑制をした関東、関西、東海地方の 13 施設で施行した生体腎移植例 936 例と死体腎移植 621 例を対象とした。また、計画移植腎生検でみられる *border line change* の拒絶反応については関東、東海地方の 7 施設 247 例を対象とした。免疫学的解析には東海地方の 3 施設の生体腎移植 85 例と死体腎移植 74 例及び関西地方の 1 施設の 18 例を対象とした。

統計学的解析は、生存・生着率については Kaplan-Meier 法を用いて腎移植後 15 年まで算出し、有意差検定は log-rank test および

Student t-test を用いて行った。

II.1) 肝移植登録

本邦における肝移植の登録制度を充実させるため、日本肝移植研究会と協力して同研究会の登録方式の改訂に取り組んできた。即ち登録を 3 段階とし、第一段階は 9 項目のみからなる初回登録用紙に移植直後に記入し FAX して頂く（迅速化）、第二段階は多項目からなる本登録用紙を年 1 回事務局より発送し記入し返送して頂く（詳細化）、第三段階は従来通り予後調査用紙を年 1 回事務局より発送し記入し返送して頂く。

2) 腎移植登録

1. 現在採用している調査票（実施報告用紙、腎移植登録票、経過追跡用紙）に基づき、登録および症例追跡のために必要なデータとその構造を検討し、データベースのテーブルを設計した。また、データマネジメントのためにシステムとして必要な機能について検討した。実際のデータベースおよびデータマネジメントシステム作成には外部の担当者があたり、この担当者との打ち合わせを 2000 年 12 月から週 1 回、平均 1 時間半のペースで実施した（現在も継続して実施中）。

2. 主要な検討事項として、次の点をあげた。

1) 腎移植登録票などの調査票に記載する項目の見直し

2) 腎移植登録票および経過追跡調査用紙の電子受領

3) 腎移植臨床登録として蓄積されている HLA データについて、登録当時の HLA 分類を最新の HLA 分類に変換した場合のマッチング数やミスマッチ数等への影響の検討
このほか、業務上の問題点として

1. 登録票などの調査票保管方法の見直し

2. その他登録業務実施環境の見直しをあげた。上記 2 点の見直しを実施するために必要な要件および実施方法、実施可能性について検討し、その一部を実施した。

III. 臓器移植後の看護、特にレシピエントコーディネーターに関する検討

2001年4月から大阪大学臓器制御外科学での臓器移植待機患者・移植後患者を管理するレシピエントコーディネーター1名を配置したので、その業務内容を検討し、レシピエントコーディネーターのその役割について検討した。

C. 研究結果

I.1) 肝臓移植

115例中49例(42.6%, 計画的減量症例16例、非計画的減量症例33例)が免疫抑制剤から完全離脱した。完全離脱してからの期間の平均値は、計画的減量症例22.9ヶ月間(5ヶ月—4年間)、非計画的減量症例37.8ヶ月間(7ヶ月—8年間)であった。46例(40.0%)は現在、離脱途中である。20例(17.4%, 計画的減量症例8例、非計画的離脱群12例)で、拒絶反応が起こった(離脱開始から中央値6.5か月、2—63か月)。このうち計画的減量離脱群では拒絶反応の治療は容易で、2例のみにステロイドパルスを要し、他の症例ではタクロリムスの再開によりコントロールできた。一方、非計画的減量群での拒絶反応では6例にステロイドパルスを要し、肝炎により免疫抑制中止した1例では、OKT3療法が必要となった。

免疫寛容の得られた患者において、リンパ球のドナー抗原に対する反応性が低下していることが判明した。また、これらの患者の末梢血中において、動物実験で制御性T細胞の本体と考えられているリンパ球と同様の表面マーカーを有するリンパ球(CD4/CD25陽性細胞)が増加していること、及びこのようなリンパ球においていくつかの特定の遺伝子の発現が増加していることが判明した。

小児期に生体肝移植をうけた患者のうちで、特に胆道閉鎖症を有する患者の成長発育のフォローをおこない、身長が長期経過後も比較的そののびが劣ることや、早期に移植を受けた患者ほど術後の成長発育が良好であることが示された。今後は、移植後患者の現状や将来への不安についての聞き取りをおこないドナーを含めた生体肝移植全体の長期成績をまとめる予定である。

また、移植後の予防接種については、未

だ、その是非についての認識の統一がない。国内外の移植関係者の考え方を照会し、多臓器の移植に共通する問題である感染症対策の一環としての予防接種についてのマニュアルが作成されつつある。

成人生体肝移植におけるドナーは、いづれも右葉の比率が70%を超えており、右葉切除が困難と考えられた。左葉では、レシピエントの標準肝容積の24—38%であり、不十分と考えられた。後区域は、いづれの症例でも左葉より容積が大きくレシピエントの標準肝容積の34—48%であり、有利と判断した。ドナーに合併症はなかった。手術時間は605-840分、出血量は427-1100mlで全例、自己血輸血のみで済んでいる。順調に経過し、13—24日で退院した。

レシピエントは全例生存した。経過観察期間は4-16ヶ月であった。手術時間は863-1180分、出血量は3447-9367mlであった。肝離断面からの胆汁瘻は3例に認め、術後7日、40日、55日にドレナージを要した。経過中、急性拒絶反応を4例に認めたが、ステロイドリサイクル療法に良く反応した。

I.2) 心臓移植

国立循環器病センターで調査している心臓移植後の長期成績では、これまでのところ明らかな冠動脈病変は認めていない。現在加療中の症例では、リハビリを行っている1例を除き、社会復帰あるいはその準備中である。

東京女子医科大学の心臓移植では、移植後30-55日、MMF 3g/day 3x 内服にてMPAのtrough値は0.5-2 μ g/mLと一般にいわれている治療域(3-5 μ g/mL)以下を推移した。しかし、この間の心筋生検では拒絶反応は認められなかった。移植後58日目(MMF 3g/day)のtrough値は0.32 μ g/mLで朝7時内服(朝食前1時間)後8時間のAUCは、29.4 μ g \cdot h/mLであった。移植後83日目MMF 2g/day(午前7時1g、午後7時1g)投与下の心筋生検でも拒絶反応は認められなかった。6日後にAUCを検討した。午前7時(朝食前1時間)および午後7時(夕食後1時間)に内服し、内服前、内服後1, 2, 3, 6, 8, 12時間に採血を行っ

た。その結果、午前7時投与時の trough 値は $1.34 \mu\text{g/mL}$ であり、血中濃度の推移は T_{max} が1時間、 C_{max} は午後7時投与に比し高値であった。一方、午後7時投与時の trough 値は $0.54 \mu\text{g/mL}$ であり、 T_{max} は3時間と遅かった。AUCは午前7時投与時が $29.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、午後7時投与時は $30.74 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。併用しているFK(午前7時 3mg、午後7時 3mg)の trough 値はそれぞれ 13.3ng/mL 、 11.6ng/mL であり C_{max} 、AUCは午前7時投与時が午後7時投与時に比し高値であった。また昼間と夜間の腎機能、コーチゾール値を調べたが両者間で差は認めなかった。

1.3)腎臓移植

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852例中472例(55.4%)に、死体腎移植では579例中301例(52.3%)にみられた。急性拒絶反応のない群の5年、10年生着率は生体腎移植で80%、71%、死体腎移植で79%、67%と生体腎移植、死体腎移植ともに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、急性拒絶反応合併のない群では、急性拒絶反応合併群のそれを5年、10年で生体腎移植でそれぞれ3%、11%、また死体腎移植で14%、20%上廻っていた。急性拒絶反応の発症回数別に1、2、 ≥ 3 回の群において移植腎生着率を比較したが、回数が増えるに従って生着率の低下がみられ、生体腎移植で10年生着はそれぞれ64%、46%、37%、死体腎移植では54%、38%、35%であった($p < 0.001$)。急性拒絶反応の発症時期では3ヶ月以内の早期反応群、4ヶ月以降の晩期反応群、早期+晩期反応合併群で10年生着率は生体腎移植では57%、44%、死体腎移植で53%、43%、29%、であり、死体腎移植でのみ晩期反応合併群で有意に劣った($p < 0.001$)。

2、border line change の臨床的意義の解明

1986年から2000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2ヶ月

で計画的移植腎生検を行った147例の生検所見でBanff組織学的分類で、border line change 及びまったく変化のないborder line change の診断基準を満たさないものを示したものは、生体腎移植でそれぞれ、9例、19例、死体腎移植では73例、56例であった。5年生着率でみると、border line change 型及びborder line change 型の診断基準を満たさない群では有意差はなかった。しかし、また移植腎機能の推移でも差はみられなかった。一方、移植後1年の計画腎生検のある127例では生検所見でBanff組織学分類でborder line change 及び非特異的変化群、まったく変化のない群、はそれぞれ27例、22例、64例あり、それらの5年生着率は73%、75%、88%であり、有意差はないもののborder line change 及び非特異的変化群でやや劣る結果であった。border line change 群と非特異的変化群合計47例のうち、拒絶反応治療群22例、非治療群25例の移植後1年の移植腎機能では治療群1.3mg/から1.4mg/、非治療群で1.3mg/から1.6mg/と非治療群で腎機能の低下がみられ($p < 0.04$)、1年後の生検所見では治療群で慢性間質性病変が少ないことが観察された。

3、高脂血症、高血圧症、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490例のうち198例(40.4%)が高脂血症を有していたが、高脂血症のない292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、3年以上経過観察が可能で3年経過時にその評価ができた424例のうち164例に高脂血症がみられ260例はみられなかったが、高脂血症のみられた群で移植腎生着率が劣っていた($p < 0.01$)。また、死体腎移植例で1年以上経過した症例304例のうち149例(49.0%)が高脂血症を有していたが、高脂血症をもたない155例と比較したが生着に有意な差は認めなかった。また、3年以上経過観察が可能であった272例のうち150例に高脂血症がみられ122例はみられなかったが、両群に差は