

20030403

平成 15 年度 研究報告書

厚生労働科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

臓器移植の成績向上と新規治療法開発に関する研究

主任研究者 深尾 立

目 次

臓器移植の成績向上と新規治療法開発に関する研究

総括研究報告書	主任研究者 深尾 立	1
---------	------------	---

研究報告

1. 腎臓	深尾 立 労働福祉事業団千葉労災病院	4
2. 肝臓	田中紘一 京都大学医学部移植外科	10
3. 心臓	松田 暉 大阪大学大学院医学系研究科臓器制御外科	12
4. 膵臓	黒田嘉和 神戸大学大学院医学系研究科消化器外科学	14
5. 肺	和田洋巳 京都大学大学院医学研究科呼吸器外科	22
6. 海外移植情報	白倉良太 大阪大学大学院医学系研究科 組織再生医学講座臓器置換研究分野	24

臓器移植の成績向上と新規治療法開発に関する研究

主任研究者 深尾 立 労働福祉事業団千葉労災病院院長

研究要旨

臓器移植医療を一般医療として定着・普及させることを目的とし、臓器移植の成績の向上を目指し、腎臓、肝臓、心臓、膵臓、肺の各臓器移植の手術術式および周術期管理の確立をめざした。各臓器の移植の臨床経験が豊富な施設が分担研究者、研究協力者として研究に参加し、臨床経験をもとに臨床に直面する臓器移植の抱える諸問題に検討を加え、手術術式および周術期管理の確立を試みた。

分担研究者 田中紘一
京都大学医学部移植外科 教授
松田 暉
大阪大学大学院医学系研究科臓器制御外科 教授
白倉良太
大阪大学
大阪大学大学院医学系研究科未来医療専攻組織再生医学講座臓器置換学研究部

A. 研究目的

腎臓、肝臓、心臓の移植において周術期の残された諸問題を解決し、臨床が始まった膵臓、肺移植については臨床例の検討から問題点を明らかにする。5つの臓器の移植分野において短期的な成績向上を図ることを目的とする。

B. 研究方法

1. 腎臓移植

提供者からの鏡視下腎摘出の妥当性を検討するため、腎臓移植施設にアンケート調査を行う。わが国で発展したA B O血液型不適合腎移植の全国集計から、その成績より危険因子、問題点を明らかにする。また、腎移植後ステロイド早期離脱プロトコルを作成し、全国で施行する。死体腎移植の新配分ルール「Japan Criteria」の妥当

性を検証する。

2. 肝臓移植

成人における血液型不適合肝移植の成績向上の為の薬剤肝動注療法の有効性を検討する。また、生体肝移植の医療経済的検討を行う。

3. 心臓移植

本邦19例の詳細を検討し、再灌流障害軽減を目的とした白血球除去 terminal blood cardioplegia の有用性を検討する。

4. 膵臓移植

わが国で開発された二層法での膵保存法を、膵臓と膵島移植について臨床応用し、その成果を検討する。

5. 肺移植

細胞膜保護作用のある非還元性二糖類トリハロースを含む細胞外液臓器保存液 ET-Kyoto 液を開発し、その臨床応用の成果を検討する。

6. 海外移植情報

臓器移植の倫理性、安全性、公共性に関する世界の情報収集の為、WHO 国際会議に参加し、討論を行う。

（倫理面への配慮）

各種臓器移植は各施設の倫理委員会での審査を受けて行われた。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を受けていることが必須であり、さらに移植施設としての適格性がネット

ワークで厳密に審査されている。移植成績に関す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かった。

C. 研究結果

1. 腎臓移植

提供者の鏡視下腎摘出は、腎移植施設の約1/2の施設で、わが国全体の約2/3の症例にあたる384例に行われていた。ドナーに何らかの不利益があったもの27例で、レシピエント合併症が尿路系8例、ATN3例、術後HD2例が報告された。しかし、大きな合併症は無く、妥当性、安全性は示された。ABO血液型不適合腎移植は55施設で441例におよんだ。生着率、生存率は移植当初はABO血液型適合と比較して低いが、10年では同等になった。また、腎移植後ステロイド早期離脱プロトコールでは、4週目までにステロイドが5mg以下になった症例が約2/3で、12週でステロイド離脱できたのが約1/4であった。死体腎移植の新配分ルール「Japan Criteria」を検証すると、従来同一県内での移植が28%であったものが70%台になり、15歳以下への移植が3%から9%になった。生着率に差はないが、当初、生存率が低下した。

2. 肝臓移植

成人における血液型不適合肝移植における抗凝固剤の肝動注療法により、液性免疫拒絶反応は発生率が減少し、生存率は8割を超えた。生体肝移植の医療経済的検討により、生体肝移植もDPCに十分対応可能との結果を得た。

3. 心臓移植

白血球除去 terminal blood cardioplegia を7例に応用し、全例ドナー心が自然拍動を開始した。移植後の心機能も良く、全例外来通院中であった。

4. 膵臓移植

二層法による膵臓と膵島の移植では、非常に良好な状態で保存出来、膵臓移植、膵島分離に供することが出来た。

5. 肺移植

ET-Kyoto 液による肺保存後の肺移植で良好な結果を得た。更に、腎臓の保存にも臨床応用し、良好な結果を得ている。

6. 海外移植情報

臓器移植の倫理性、安全性、公共性に関するWHO国際会議に参加し、第113回理事国会議への報告書作成に参加した。この報告を基に第57回総会への提案が採択された。

D. 考察

臓器移植短期成績向上に関する研究として、腎臓、心臓、肝臓、膵臓、肺の各種臓器移植での現在の術式、周術期管理の問題点が明らかになった。そして、その解決策が検討され、一層の成績向上が可能と考えられた。これらの成果により、臓器移植医療を一般医療として定着・普及させる方向性が示された。

E. 結論

臓器移植の臨床の場での諸問題が明らかになり、その解決が示され、臓器移植の成績の向上の方策が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) T Sonoda, S Takahara, K Takahashi, K Tanabe, and N Yoshimura. Out come of 3 years of immunosuppression with tacrolimus in more than 1,000 renal

transplant recipients in Japan.

Transplantation 75 (2) 200-204. 2003.

2) 湯沢賢治、吉村了勇、高橋公太、深尾立. 生体腎移植ドナーの鏡視下腎摘出術の現況：厚生労働科学研究費補助金研究報告. 移植. 38:281. 2003

3) Teraoka, S et al : Early steroid withdrawal protocol using basiliximab in kidney transplantation. Transplantation Proceedings, in press

4) 新しい臓器分配システム、ネットワーク体制の検証 臓器移植の現状と問題点 江川裕人日本臓器保存生物医学会総会 仙台 2003. 5. 24

5) H Matsuda, et al. Current status of left ventricular assist devices : the role in bridge to heart transplantation and future prospectives. J artif Organs.

6) 日本移植学会誌「移植」39(1):65-76, 2004

7) Kenmochi T, Asano T, Jingu K, Matsui Y, Maruyama M, Akutsu N, Miyauchi H, Ochiai T.

Effectiveness of hydroxyethyl starch (HES) on purification of pancreatic islets. J Surg Res. 111(1):16-22. 2003

8) Y Nakamura, Y Yasunami, M Satoh, Eiji Hirakawa, H Katsuta, J Ono, M Kamada, S Todo, T Nakayama, M Taniguchi, S Ikeda. Acceptance of Islet allografts in the liver of mice by blockade of an inducible costimulator. Transplantation 75(8): 1115-1118, 2003.

9) 杉谷篤. 膵腎同時移植について - 腎不全・糖尿病そして移植 -. 日本臨床内科医会会誌 18(2):169-179. 2003

10) Omasa M, et al. Application of ET-Kyoto solution in clinical lung transplantation. Ann Thorac Surg. 77(1):338-339. 2004.

2. 学会発表

1) K Takahashi. ABO-incompatible Kidney Transplantation. 7th Asia-Oceania Histocompatibility Workshop and Conference. Nagano Karuizawa 2003. 9. 17

2) 福沢淳也、湯沢賢治、柳沢和彦、高野恵輔、及川明奈、川崎卓也、福永潔、小池直人、太田恵一朗、山本雅由、寺島秀夫、小田竜也、轟 健、大河内信弘、長田道夫. 高度の形質細胞浸潤により移植腎機能廃絶に至った症例. 第 37 回日本臨床腎移植学会 2004. 1. 28-30 宮城

3) 寺岡 慧. 脳死臓器移植の定着化と普及に向けての課題. 第 39 回日本移植学会総会、2003. 10

4) Hepatic arterial infusion therapy in adult liver transplantation across ABO Blood-type Barrier Fumitaka Oike, Hiroto Egawa, Koichi Tanaka.

米国移植学会 ポストン 米国 2003. 6. 1

5) 福寫教偉他. 心臓移植における保存と再灌流法. 第 10 回日本臓器保存生物医学会. 2003. 5

6) 第 7 回異種移植研究会 教育講演
(2004. 2. 28 京都)

7) 剣持敬、丸山通広、西郷健一、岩下力、有田誠司、柏原英彦、西村元紳、山田研一、神宮和彦、浅野武秀、神宮和彦. 糖尿病性腎不全に対する生体部分膵移植 移植手技、免疫抑制法の基礎研究よりみた臨床応用の妥当性. 第 37 回 日本臨床腎移植学会、仙台. 2004.

8) T Iwai, Y Tomita, I Shimizu, Y Yasunami,

H Yasui. Regulatory role of NKT cells is mediated by Ly-49 inhibitory receptors in cyclophosphamide (CP) - induced tolerance .

American Transplant Congress 2003 (The Joint Annual Meeting of the American Society of Transplant Surgeons and the American Society of Transplantation). Washington DC, May30 - June 4, 2003.

9) A Sugitani. Fujisawa 'Controversies in Renal Transplantation' Faculty Meeting

23rd September 2003, Visconti Room, Lido Congress Centre(Venice)

10) 藤永卓司. トレハロースと血管内皮保護物質を含む細胞外液型臓器保存液 new ET-Kyoto 液の開発と臨床応用. 低温医学 29. 3. 94. 2003

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム再生医療等研究事業）
分担研究報告書

臓器移植の成績向上と新規治療法開発に関する研究
（腎臓）

分担研究者 深尾 立 千葉労災病院 院長

研究協力者 湯沢賢治 筑波大学臨床医学系外科講師
高橋公太 新潟大学大学院腎泌尿器病能学分野教授
寺岡 慧 東京女子医科大学外科教授

研究要旨

腎臓移植の成績向上のため、現在直面する臨床上的の問題として、1、生体腎移植ドナーの腹腔鏡下腎摘出術の安全性、妥当性の評価のための全国調査と、2、A B O血液型不適合腎移植の短期的、長期的成績を全国集計、3、腎移植後の早期ステロイド離脱療法の全国共通プロトコールを作成し、その成績を集計した。4、2002年1月から開始された死体腎の新たな配分方法の検証を行った。何れも良好な結果が得られ、腎臓移植の普及、成績向上に大いに寄与するものと思われた。

A. 研究目的

1、生体腎移植ドナー鏡視下腎摘出術

我が国の生体腎移植における腎提供者の鏡視下腎摘出術の施行症例数、方法、適応を調査し、本法の妥当性、安全性、有効性を評価し、問題点を明らかにする。

2、A B O血液型不適合腎移植

A B O血液型不適合腎移植の我が国の全症例を集計し、その長期的、短期的成績を明らかにする。併せて各種併用療法別、免疫抑制療法別の成績を比較し、問題点を明らかにする。

3、早期ステロイド離脱療法

腎移植術後4週間でのステロイド離脱プロトコールを作成し、全国の腎移植施設に呼びかけて、臨床応用し、その成績を集計し、問題点を明らかにする。

4、Japan Criteriaの検証

2002年1月から開始された死体腎の新たな配分方法による腎移植成績を、従来の成績と比較し、その優位性を検証する。

B. 研究方法

1、生体腎移植ドナー鏡視下腎摘出術

2002年腎移植件数報告（日本移植学会、腎移植臨床研究会）から年間1例以上の腎臓移植施行施設（136施設）に郵送で、2003年12月末でのドナー腎摘出術についてアンケート調査を依頼した。調査項目は、鏡視下腎摘出術実施

の有無、症例数、術式の詳細、手術器具、ドナー手術時間、術後在院日数、合併症、移植腎機能（WIT, TIT, 初尿発現時間, DGF）、レシピエント合併症（PNF, その他）などである。

2、A B O血液型不適合腎移植

全国の腎移植施設にアンケート調査し、各施設でのA B O血液型不適合腎移植の症例数、各種併用療法、免疫抑制療法、成績を集計する。

3、早期ステロイド離脱療法

全国の腎移植施設78施設に呼びかけて、本プロトコールによる早期ステロイド離脱を図る。プロトコールは、ネオール+シミュレクト+セルセプト+ステロイドとし、ステロイドは4週目に、離脱 or 5mgで維持の2つを選択することとした。ステロイド離脱率、拒絶反応発生率などを調査する。

4、Japan Criteriaの検証

2002年1月から開始された死体腎の新たな配分方法による腎移植症例244例を、2002年末までの110例と2003年の134例とに分け、各々を、ネットワーク成立からそれまでの1036例と比較検討する。

C. 研究成果

1、生体腎移植ドナー鏡視下腎摘出術

全国の腎臓移植施設136施設にアンケート調査を行い、99施設より回答を得た。39施設が鏡視下腎摘出術を施行していた。回答施設の2003年の腎移植症例575例の内384例が

鏡視下に行われていた。ドナー合併症として、開腹移行が13例、輸血を要したのが7例、何らかの不利益があったもの26例であり、大きな合併症は無かった。レシピエント合併症として、尿路合併症8例、ATNによる移植腎の軽度機能障害3例、術後HDを要したもの2例が報告された。ドナーの手術時間、在院日数に、開創腎摘術と有意差は無かった。

2, ABO血液型不適合腎移植

1989年より2001年末までに行われてABO血液型不適合腎移植は55施設で441例に及ぶ。生着率、生存率は移植当初は、ABO血液型適合と比較して低いが、10年では同等になった。A型不適合とB型不適合で差はなく、抗凝固療法施行例の方が成績が良く、年齢が若い方が成績が良かった。死亡は1年以内の感染症が多く、肺炎が多かった。

3, 早期ステロイド離脱療法

6月より開始し、11月末までに登録された症例は19施設55例であった。この内ステロイドが5mg以下になっている症例が約2/3であった。離脱に至ったのは4週で7.5%、8週で23.1%、12週で28.6%であった。拒絶反応発生率は、従来の方法と大差なく、ステロイドによる治療に良く反応した。

4, Japan Criteriaの検証

2002年1月から開始された死体腎の新たな配分方法により、それまで同一県内での移植が28%であったものが、その後、78%、73%となった。また、15歳以下への移植が、従来3%であったものが8%、10%となった。一方、待機日数は、従来2447日であったものが、5139日、5117日となった。生着率に大きな差はないものの、新制度後の1年間は患者生存率がやや低かった。これは長期透析の合併症によると思われるものが多かった。

D. 考察

1, 生体腎移植ドナー鏡視下腎摘出術

我が国の全ての生体腎移植の約2/3が鏡視下に腎摘出術が行われているが、大きな障害はなかった。このことから、腎臓移植の鏡視下腎摘出術の安全性、妥当性が示された。

2, ABO血液型不適合腎移植

我が国の全ての生体腎移植の約10%の症例がABO血液型不適合で行われており、その成績は適合例と比較して遜色のないことが明らかになった。抗凝固療法がすすめられ、移植初期の感染症、特に肺炎に注意するべきであることが明らかになった。

3, 早期ステロイド離脱療法

過半数の症例で腎移植後4週でステロイドが5mg以下に減量可能であることが示され、更に拒

絶反応無く約1/4の症例で12週までにステロイド離脱可能であり、従来不可能とされた腎移植後早期ステロイド離脱の可能性が示された。

4, Japan Criteriaの検証

新配分制度により、同一県内の移植、15歳以下への死体移植が増加したものの、待機日数が長くなった。生着率に差はないが、生存率に当初低下が見られ、合併症による死亡が多く、レシピエントの移植適応性の判断が必要と思われた。

E. 結論

1, 生体腎移植ドナーの腹腔鏡下腎摘出術の全国調査を行い、安全性、妥当性が評価された。2, ABO血液型不適合腎移植はABO血液型適合例と比較して遜色ない成績であることが明らかになった。3, 腎移植後の早期ステロイド離脱の全国共通プロトコールで術後4週間でのステロイド離脱可能性が示された。4, 死体腎移植の新たな配分ルール Japan Criteria の妥当性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) T Sonoda, S Takahara, K Takahashi, K Tanabe, and N Yoshimura. Out come of 3 years of immunosuppression with tacrolimus in more than 1,000 renal transplant recipients in Japan. Transplantation 75 (2) 200-204. 2003.

2) K Takahashi, K Saito, K Tanabe, H Toma, S Takahara, K Uchida, A Hasegawa, N Yoshimura, Y Kamiryo. EXCELENT LONG-TERM OUTCOME OF ABO-INCOMPATIBLE LIVING-REGEND KIDNEY TRANSPLANTATION IN JAPAN. American Journal of Transplantation SUPPLEMENT 5. VOL3. 2003. 311

3) K Saito, H Wakatsuki, Y Nakagawa, R Utsugi, M Abe, M S Murayama, I Takizawa, T Tanikawa, K Takahashi. THE EFFECT OF DOUBLE FILTRATION PLASMAPHERESIS (DEEP) ON BASILIXIMAB PHARMACOKINETICS IN ABO-INCOMPATIBLE KIDNEY TRANSPLANTATION. American Journal of Transplantation SUPPLEMENT 5. VOL3. 2003. 353

4) M Tamaki, M Ami, N Kimata, T Tsutsui, Y Watanabe, T Saito, J Muto, N Kumagai, A Shimizu, K Saito, K Takahashi. SUCCESSFUL SINGLETON PREGNANCY OUTCOME RESULTING FROM IN VITRO FERTILIZATION AFTER RENAL TRANSPLANTATION. TRANSPLANTATION 75 (7) :1082-1083. 2003

- 5) 高橋公太. 腎移植とウイルス感染症-生体防御機能からみた感染症-. 今日の移植. 16(4):340-343. 2003
- 6) 三浦 理, 和田庸子, 西 慎一, 丸山弘樹, 下条文武, 渡辺竜助, 斎藤和英, 谷川俊貴, 高橋公太. 生体腎移植後にリンパ嚢腫を合併し、腹腔鏡下開窓術を施行した1例. 透析患者の画像診断 臨床透析. 19(2):91. 227-95. 231. 2003
- 7) 高橋公太, 吉村了勇. 名医のベストセラピー腎移植. 週間朝日. 132-134 . 2003
- 8) 高橋公太. 腎移植は日本でどこまで普及するか-腎移植を普及させるためには-. 日本透析医会雑誌 .18(1). 2003
- 9) 高橋公太. 腎移植の効用とその限界. 腎と透析. 55(4):563-567. 2003
- 10) 高橋公太, 服部元史. 小児腎移植とウイルス感染症. 今日の移植. 116(4): 339-391. 2003
- 11) 高橋公太. 腎移植とウイルス感染症-生体防御機能からみた感染症-. 今日の移植. 16(4):340-343. 2003
- 12) 高橋公太. 腎移植の効用とその限界. 特集腎移植における最近の話題 . 563-567. 2003
- 13) 湯沢賢治, 小西敦, 竹鼻健司, 飯野幸生, 大貫朗子, 小林幹, 大河内信弘. 作用機序の全く異なる新規免疫抑制剤の開発-APC0576-. 移植. 38:150. 2003
- 14) 湯沢賢治, 吉村了勇, 高橋公太, 深尾 立. 生体腎移植ドナーの鏡視下腎摘出術の現況: 厚生労働科学研究費補助金研究報告. 移植. 38:281. 2003
- 15) 湯沢賢治, 福沢淳也, 柳沢和彦, 高野恵輔, 及川明奈, 太田恵一朗, 山本雅由, 寺島秀夫, 小田竜也, 小池直人, 轟 健, 大河内信弘. 生体腎ドナーにおける完全腹腔鏡下腎摘出術-長い腎動脈を得る工夫-. 移植. 38:297. 2003
- 16) 寺岡 慧. 【糖尿病診療マニュアル】 基礎から臨床のトピックス 膝腎同時移植. 日本医師会雑誌, 130(8) :S225, 2003
- 17) 寺岡慧, 唐仁原全, 中島一朗, 淵之上昌平. 日本における腎移植の現況. 現代医療, 35(1), 271-278, 2003
- 18) 佐藤純彦, 淵之上昌平, 岩藤和広, 浦島良典, 安藤哲郎, 工藤真司, 矢嶋淳, 甲斐耕太郎, 津田信次, 南木浩二, 川瀬友則, 中村道郎, 唐仁原全, 中島一朗, 寺岡慧. Basiliximab を用いた腎移植後ステロイド早期離脱(移植後 14 日)の検討. 移植. 38(5) , 2003
- 19) 古澤美由紀, 阿部正浩, 石塚敏, 林哲男, 安尾美年子, 中島一朗, 淵之上昌平, 寺岡慧, 東間紘. 再腎移植におけるクロスマッチと組織適合抗原の関係. 今日の移植. 16(4):393-397. 2003
- 20) 安藤哲郎, 唐仁原全, 甲斐耕太郎, 川瀬友則, 中村道郎, 君川正昭, 澤田登起彦, 中島一朗, 淵之上昌平, 白髪宏司, 伊藤克己, 下江俊成, 和田尚弘, 小林圭子, 佐伯武頼, 寺岡慧. シトルリン血症に対する生体肝移植の経験 小児発症型(CTLN1)と成人発症型(CTLN2). 移植. 38(2):143-147. 2003
- 21) 山口裕, 唐仁原全, 中島一郎, 淵之上昌平, 寺岡慧. 【膝腎同時移植の現状】膝腎同時移植急性拒絶反応の病理学的診断. 腎移植・血管外科. 14(2):139-143. 2003
- 22) 澤田登起彦, 淵之上昌平, 寺岡慧. 抗 CD20 モノクローナル抗体を用いた ABO 血液型不適合腎臓移植. 今日の移植. 16(1):45-49. 2003
- 23) 佐藤純彦, 淵之上昌平, 甲斐耕太郎, 川瀬友則, 中村道郎, 唐仁原全, 中島一朗, 寺岡慧. 腎移植におけるネオオラル・バシリキシマブの使用経験 Basiliximab を用いた腎移植後ステロイド早期離脱(移植後 14 日). 今日の移植. 16(6):578-579. 2003
- 24) Abe M. Sawada T. Horita S. Toma H. Yamaguchi Y. Teraoka S. C4d deposition in peritubular capillary and alloantibody in the allografted kidney suffering severe acute rejection. Clinical Transplantation. 17 (Suppl 10) :14-9. 2003
- 25) Sato S. Fuchinoue S. Kimikawa M. Tojimbara T. Nakajima I. Teraoka S. Shiraga H. Ito K. Sequential liver-kidney transplantation from a living-related donor in primary hyperoxaluria type 1 (oxalosis). Transplantation Proceedings. 35(1):373-4. 2003
- 26) Tojimbara T. Nakajima I. Kimikawa M. Sato S. Kawase T. Nanmoku K. Kai K. Kato Y. Tsuda S. Fuchinoue S. Teraoka S. Hand-assisted laparoscopic splenectomy in ABO-incompatible kidney transplant recipients: a single skin incision technique. Transplantation Proceedings. 35(1):321-2. 2003
- 27) 寺岡 慧, 唐仁原全, 中島一朗, 淵之上昌平. 血液型不適合移植、臨床に直結する一腎疾患治療のエビデンス、2003
- 28) 寺岡 慧. 移植後の食事療法、臨床に直結する一腎疾患治療のエビデンス、2003
- 29) 寺岡 慧. 腎移植患者へのアプローチ、内

科学Ⅱ第2版、2003

30) Teraoka, S et al : Early steroid withdrawal protocol using basiliximab in kidney transplantation. Transplantation Proceedings, in press

2. 学会発表

1) K Takahashi. ABO-incompatible Kidney Transplantation. 7th Asia-Oceania Histocompatibility Workshop and Conference. Nagano Karuizawa 2003. 9. 17

2) 古川俊貴、伊藤洋輔、深瀬幸子、謝 院生、今井直史、上野光博、西 慎一、下条文武、齋藤和英、高橋公太. 移植腎に顕著な石灰化を呈した一例. 第36回日本腎移植臨床研究会. 岐阜. 2003. 1. 29

3) 齋藤和英、高橋公太. ミコフェノール酸モフェチル MMF. 第36回日本腎移植臨床研究会. 岐阜. 2003. 1. 29

4) 擣木 立、阿部真樹、田崎正行、齋藤和英、高橋公太、西 慎一、伊藤洋輔、下条文武. 抗ドナー抗体陽性、ABO 不適合二次移植においてバシリキシマブを用いた一例. 第36回日本腎移植臨床研究会. 岐阜. 2003. 1. 29

5) 齋藤和英、擣木立、阿部真樹、田崎正行、高橋公太、西 慎一、伊藤洋輔、下条文武. バシリキシマブを用いた導入免疫抑制療法を行った新規腎移植18例の臨床的検討. 第36回日本腎移植臨床研究会. 岐阜. 2003. 1. 29

6) 阿部真樹、田崎正行、諏訪通博、擣木立、中川由紀、齋藤和英、高橋公太、小原竜軌、成田淳一、大井秀美. 生体腎移植後、アスペルギルス肺炎にノカルジア肺炎を続発し、呼吸不全に到った一例. 第36回日本腎移植臨床研究会. 岐阜. 2003. 1. 29

7) 滝沢逸大、阿部真樹、田崎正行、諏訪通博、擣木立、中川由紀、齋藤和英、高橋公太、西 慎一、伊藤洋輔、鈴木栄一、下条文武. ABO 不適合腎移植後、アスペルギルス肺炎を発症するも寛解し得た一例. 第36回日本腎移植臨床研究会. 岐阜. 2003. 1. 29

8) 阿部真樹、田崎正行、諏訪通博、擣木立、中川由紀、齋藤和英、西 慎一、伊藤洋輔、鈴木栄一、下条文武. ABO 不適合腎移植後、アスペルギルス肺炎を発症するも寛解し得た一例. 第36回日本腎移植臨床研究会. 岐阜. 2003. 1. 29

9) 高橋公太. 透析スタッフとして患者から聞かれた場合、最低限知っていただきたい腎移植知識. 平成15年度透析療法従事職員研修. 2003. 7. 25/26

10) 高橋公太. 臓器移植時の監視体制と治療の

現状. 第44回日本臨床ウイルス学会. 2003. 6. 26/27

11) 高橋公太. バシリキシマブとステロイド離脱療法. 第19回日本腎移植、血管外科研究会ランチョンセミナー. 2003. 6. 14

12) 高橋公太. ABO 血液型不適合腎移植における液性急性拒絶反応制御に向けての検討. ABO 血液型不適合移植研究会 第7回学術集会. 2003. 7. 27

13) 高橋公太. 慢性腎不全患者の生涯治療. 第24回日本小児腎不全学会. 2003 2-8

14) 高橋公太. 新潟県の病院開発と Donor Action Program の展開. 日本透析医学会雑誌第48回(社)日本透析医学学術集会 総会 特別号(抄録). 2003. JUNE Supplement. 1 689[TS2-4]

15) 高橋公太. 腎移植とウイルス感染症の診断と治療. 第25回日本小児腎不全学会. 群馬県伊香保. 2003. 9. 11-12.

16) 高橋公太. 再生医学と移植医療 臓器移植の最前線 腎臓移植の現状と課題. 第26回日本医学会総会. 福岡. 2003

17) 熊谷直樹, 安楽 力, 石崎文雄, 齋藤和英, 中川由紀, 谷川俊貴, 西山 勉, 高橋公太, 市田隆文. 複合型の薬剤性肝障害が疑われた生体腎移植の一例. 第8回関東腎移植免疫抑制研究会 2003. 11. 29 東京

18) 高橋公太. 日本における ABO 血液型不適合腎移植の現況. 第7回アジア・オセアニア組織適合性会議. スポンサーシップシンポジウム記録集

19) 石崎文雄, 中川由紀, 熊谷直樹, 齋藤和英, 高橋公太. 腹腔鏡下ドナー腎摘出術後、腎静脈再建に難治した1症例. 第37回日本臨床腎移植学会 2004. 1. 28/29/30 宮城

20) 齋藤和英, 中川由紀, 熊谷直樹, 石崎文雄, 安楽 力, 谷川俊樹, 高橋公太, 片桐明善, 若月秀光, 若生康一, 秋山政人. 無尿の死戦期を経過し心停止前カニューレーションを行わなかったドナーからの提供にも関わらず immediate function が得られた献腎移植の一例. 第37回日本臨床腎移植学会 2004. 1. 28/29/30 宮城

21) 安楽 力, 石崎文雄, 齋藤和英, 中川由紀, 熊谷直樹, 谷川俊樹, 西山 勉, 高橋公太, 市田隆文. 複合型の薬剤性肝障害が疑われた生体腎移植の一例. 第37回日本臨床腎移植学会 2004. 1. 28/29/30 宮城

22) 熊谷直樹, 齋藤和英, 擣木 立, 阿部真樹, 村山真一郎, 星井達彦, 石崎文雄, 中川由紀, 安楽力, 高橋公太. ABO 不適合腎移植後に NOMI (non oc-clusive mesenteric ischemia). 第37回

- 日本臨床腎移植学会 2004. 1. 28/29/30 宮城
- 23) 中川由紀, 齋藤和英, 熊谷直樹, 谷川俊樹, 高橋公太. Basiliximab(Simmulect)を用いた早期ステロイドオフ免疫抑制療法の臨床的検討. 第37回日本臨床腎移植学会 2004. 1. 28/29/30 宮城
- 24) 福沢淳也, 湯沢賢治, 柳沢和彦, 高野恵輔, 及川明奈, 川崎卓也, 福永潔, 小池直人, 太田恵一朗, 山本雅由, 寺島秀夫, 小田竜也, 轟 健, 大河内信弘, 長田道夫. 高度の形質細胞浸潤により移植腎機能廃絶に至った症例. 第37回日本臨床腎移植学会 2004. 1. 28-30 宮城
- 25) 高野恵輔, 湯沢賢治, 福沢淳也, 柳沢和彦, 及川明奈, 川崎卓也, 小池直人, 太田恵一朗, 山本雅由, 寺島秀夫, 小田竜也, 轟 健, 大河内信弘. 尿管吻合部狭窄に急性拒絶反応を合併し診断と治療に難渋した症例. 第37回日本臨床腎移植学会 2004. 1. 28-30 宮城
- 26) 及川明奈, 湯沢賢治, 福沢淳也, 柳沢和彦, 高野恵輔, 川崎卓也, 福永潔, 大河内信弘, 服部一紀, 高岡栄一郎, 赤座英之. ドナー由来の移植腎結石に対するESWLの経験. 第37回日本臨床腎移植学会 2004. 1. 28-30 宮城
- 27) 川瀬友則, 澤田登起彦, 甲斐耕太郎, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 寺岡 慧. 2次移植/non-responderに対する抗CD20モノクローナル抗体併用によるABO不適合腎移植. 第36日本臨床腎移植学会 2003, 1
- 28) 徳本直彦, 田辺一成, 石田英樹, 石川暢夫, 佐藤純彦, 唐仁原全, 八木沢隆, 中島一朗, 服部元史, 合谷信行, 中沢速和, 瀧之上昌平, 秋葉 隆, 伊藤克己, 寺岡 慧, 二瓶 宏, 東間 紘. 2002年度東京女子医科大学腎センターにおける腎移植の臨床統計. 第36日本臨床腎移植学会 2003. 1
- 29) 矢嶋 淳, 川瀬友則, 佐藤純彦, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 寺岡 慧. ABO不適合腎移植におけるBasiliximab(Simmulect)の使用経験. 第36日本臨床腎移植学会 2003. 1
- 30) 荻野大助, 服部元史, 中倉兵庫, 大森多恵, 澤井俊宏, 近本裕子, 宮川三平, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 中野和俊, 大澤真木子, 伊藤克己. 生体腎移植後にFSGSの再発およびFK脳症を発症した一女児例. 第36日本臨床腎移植学会 2003. 1
- 31) 南木浩二, 川瀬友則, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 寺岡 慧. 腸骨窩腎移植における閉創困難例に対するpolypropylene meshの使用経験. 第36日本臨床腎移植学会 2003. 1
- 32) 中村道郎, 瀧之上昌平, 工藤真司, 川瀬友則, 佐藤純彦, 唐仁原全, 中島一朗, 寺岡 慧. 長期生着腎移植腎患者における副甲状腺機能と骨代謝の検討. 第36日本臨床腎移植学会 2003. 1
- 33) 安藤哲郎, 川瀬友則, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 寺岡 慧. 腸管壊死から肺血症をきたし、治療に難渋した腎移植患者の一例. 第36日本臨床腎移植学会、2003. 1
- 34) 浦島良典, 川瀬友則, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 寺岡 慧. 遺伝性血小板減少症(May-Hegglin anomaly)類似疾患の慢性腎不全患者に対する腎移植. 第36日本臨床腎移植学会、2003. 1
- 35) 岩藤和広, 川瀬友則, 澤田登起彦, 中村道郎, 佐藤純彦, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 寺岡 慧. 腎移植における1次移植2次移植の比較検討. 第36日本臨床腎移植学会、2003. 1
- 36) 馬場園哲也, 井上愛子, 田中伸枝, 佐藤 賢, 石井晶子, 長谷美智代, 作家有実子, 朝長 修, 寺岡 慧, 岩本安彦. 糖尿病性腎不全に対する腎移植- 1施設における21年の経験-. 第46回日本糖尿病学会年次学術集会、2003. 5
- 37) 石井晶子, 馬場園哲也, 作家有実子, 佐藤賢, 長谷美智代, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 寺岡 慧, 岩本安彦. 腎移植患者における膵内分泌機能の検討- 心停止および脳死移植の比較-. 第46回日本糖尿病学会年次学術集会、2003. 5
- 38) 瀧之上昌平, 佐藤純彦, 川瀬友則, 中村道郎, 唐仁原全, 中島一朗, 服部元史, 秋葉 隆, 伊藤克己, 寺岡 慧. 肝移植とアフエレス治療(劇症肝炎、肝腎複合移植におけるアフエレス). 日本医工学治療学会第19回学術大会、2003. 5
- 39) 瀧之上昌平, 澤田登起彦, 寺岡 慧. 慢性移植腎機能障害と液性免疫- 病因への関与および治療戦略-. 第46回(平成15年度)日本腎臓学会学術総会、2003. 4
- 40) 中島一朗, 唐仁原全, 甲斐耕太郎, 安藤哲郎, 川瀬友則, 中村道郎, 佐藤純彦, 瀧之上昌平, 寺岡 慧. 「腎・鏡視下手術」. 第103回日本外科学会的学術集会、2003. 4
- 41) 甲斐耕太郎, 澤田登起彦, 佐藤純彦, 川瀬友則, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 寺岡 慧. 抗CD20モノクローナル抗体併用による血液型不適合腎移植. 第103回日本外科学会的学術集会、2003. 4
- 42) 唐仁原全, 中島一朗, 佐藤純彦, 川瀬友則, 中村道郎, 瀧之上昌平, 寺岡 慧. ABO血液型不適合腎移植における腹腔鏡下脾摘術- HALS法. 第103回日本外科学会的学術集会、2003. 4

43) 中島一朗, 唐仁原全, 甲斐耕太郎, 川瀬友則, 中村道郎, 佐藤純彦, 瀧之上昌平, 寺岡 慧. 生体腎移植における鏡視下 Donor 腎摘術. 第 25 回に本小児腎不全学会、2003. 9

44) 荻野大助, 服部元史, 中倉兵庫, 古江健樹, 元吉八重子, 大森多恵, 澤井俊宏, 近本裕子, 宮川三平, 甲能深雪, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 寺岡慧, 山口裕, 伊藤克己: 生体腎移植後の FSGS 再発で著明な cellular lesion を認めた一小児例. 第 33 回日本腎臓学会東部学術大会、2003. 9

45) 柴垣有吾, 東間紘, 寺岡慧: 腎移植における腎臓内科医・透析医の関与 腎移植患者のアンケート調査から. 第 47 回 (社) 日本透析医学会学術集会・総会、2003. 6

46) 甲斐耕太郎, 澤田登起彦, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 寺岡慧: 抗 CD20 モノクローナル抗体を用いた ABO 血液型不適合腎移植. 第 47 回 (社) 日本透析医学会学術集会・総会、2003. 6

47) 服部元史, 澤井俊宏, 荻野大助, 中倉兵庫, 近本裕子, 高橋和宏, 秋岡祐子, 白髪宏司, 宮川三平, 甲能深雪, 川口洋, 寺岡慧, 東間紘, 高橋公太, 太田和夫, 伊藤克己: 単一施設における小児腎移植 171 例の経験. 第 38 回小児腎臓病学会、2003. 7

48) 荻野大助, 服部元史, 中倉兵庫, 大森多恵, 澤井俊宏, 近本裕子, 宮川三平, 甲能深雪, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 寺岡慧, 山口裕, 伊藤克己: 生体腎移植後に FSGS が再発し著明な cellular lesion を認めた一女兒例. 第 38 回小児腎臓病学会、2003. 7

49) 佐藤純彦, 瀧之上昌平, 岩藤和広, 浦島良典, 安藤哲郎, 工藤真司, 矢嶋 淳, 甲斐耕太郎, 津田信次, 南木浩二, 川瀬友則, 中村道郎, 唐仁原全, 中島一朗, 寺岡 慧. Basiliximab を用いた腎移植後ステロイド早期離脱 (移植後 14 日). 第 39 回日本移植学会総会、2003. 10

50) 川瀬友則, 澤田登起彦, 甲斐耕太郎, 佐藤純彦, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 寺岡 慧. 抗 CD20 モノクローナル抗体使用による ABO 血液型不適合腎移植の長期成績. 第 39 回日本移植学会総会、2003. 10

51) 安藤哲郎, 佐藤純彦, 甲斐耕太郎, 川瀬友則, 中村道郎, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 寺岡 慧. ABO 不適合腎移植 12 例における Basiliximab の使用経験. 第 39 回日本移植学会総会、2003. 10

52) 工藤真司, 中島一朗, 唐仁原全, 瀧之上昌平,

寺岡 慧, 馬場園哲也, 岩本安彦. Enteric diversion を施行した脳死膝腎移植の 2 例. 第 39 回日本移植学会総会、2003. 10

53) 甲斐耕太郎, 中島一朗, 安藤哲郎, 浦島良典, 工藤真司, 関島光裕, 川瀬友則, 佐藤純彦, 中村道郎, 唐仁原全, 瀧之上昌平, 寺岡 慧. 鏡視下 Donor 腎摘術 100 例の検討. 第 39 回日本移植学会総会、2003. 10

54) 中村道郎, 石塚敏, 林哲男, 安尾美年子, 甲斐耕太郎, 佐藤純彦, 川瀬友則, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 寺岡 慧. 腎移植患者における血中 Calcineurin 活性測定法の確立とその臨床的意義. 第 39 回日本移植学会総会、2003. 10

55) 岩藤和広, 浦島良典, 甲斐耕太郎, 川瀬友則, 中村道郎, 佐藤純彦, 田辺一成, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 東間 紘, 寺岡 慧. 近年における死体腎移植の生着率の向上. 第 39 回日本移植学会総会、2003. 10

56) 関島光裕, 瀧之上昌平, 岩藤和広, 浦島良典, 甲斐耕太郎, 川瀬友則, 佐藤純彦, 中村道郎, 唐仁原全, 中島一朗, 寺岡 慧. 臓器移植における SPY を用いたグラフトの血行再建状態の評価. 第 39 回日本移植学会総会、2003. 10

57) 岩藤和広, 浦島良典, 甲斐耕太郎, 川瀬友則, 中村道郎, 佐藤純彦, 田辺一成, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 東間 紘, 寺岡 慧. 腎移植における 2 次移植の現状と課題. 第 39 回日本移植学会総会、2003. 10

58) 新村浩明, 田辺一成, 徳本直彦, 石田英樹, 石川暢夫, 宮本直志, 瀬戸口誠, 寺岡 慧, 東間紘. 死亡時移植腎機能症例の死因の検討. 第 39 回日本移植学会総会、2003. 10

59) 浦島良典, 岩藤和広, 関島光裕, 矢嶋 淳, 甲斐耕太郎, 佐藤純彦, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 寺岡 慧. 生体部分肝移植後に高ビリルビン血症の蔓延を伴い肺機能憎悪を認めて 1 例. 第 39 回日本移植学会総会、2003. 10

60) 唐仁原全, 中島一朗, 佐藤純彦, 中村道郎, 川瀬友則, 甲斐耕太郎, 津田信次, 工藤真司, 安藤哲郎, 浦島良典, 岩藤和広, 瀧之上昌平, 寺岡慧. セルセプト以後の腎移植免疫抑制法. 第 39 回日本移植学会総会、2003. 10

61) 寺岡 慧. 脳死臓器移植の定着化と普及に向けての課題. 第 39 回日本移植学会総会、2003. 10

G. 知的所有権の取得状況
特になし。

臓器移植の成績向上と新規治療法開発に関する研究
（肝臓）

分担研究者 田中紘一 京都大学医学部移植外科

研究要旨

肝臓移植の臨床の抱える3つのテーマについて検討した。1, 成人の血液型不適合生体肝移植の成績向上のために肝動脈薬剤持続注入法を導入し、良好な結果を得た。2, 生体肝移植の経営分析を行い、医療経済上の問題点を明らかに解決策を見いだした。3, 肝移植の臨床統計をNPOに移行するための準備を行った。

A. 研究目的

1, 血液型不適合肝移植

血液型不適合肝移植は、脳死移植が主な欧米では、その合併症と成績から緊急避難的処置とされてきた。脳死臓器提供がきわめて少ないことから生体肝移植が発達した本邦では、生体臓器提供者は近親者に限られるため臓器提供の申し出があっても血液型が不適合となる頻度が高くなる。2002年までに日本全国で行われた生体肝移植のほぼ10%が不適合移植であった。血液型不適合移植では通常の臓器移植に見られる細胞性免疫拒絶に加えて、激烈な経過をとる液性免疫拒絶が問題となる。この問題を解決するためにさまざまな工夫がなされてきた。まず免疫抑制を強化する方法が試みられたが、若干の効果があるものの副作用として感染症で失う症例が多く特に成人では生存率は2割に満たなかった。2002年慶応大学から薬剤を門脈に持続注入する方法の有効性が報告され、その効果が各施設で確認され、生存率も6割に届くようになった。これを更に向上させる方策を探る。

2, 生体肝移植経営分析

本邦の医療を取り巻く経済変革はめまぐるしく、生体肝移植も決して聖域ではない。今後も生体肝移植を日本の国民に提供することができるように医療経済的な検討を行う。

3, 肝移植統計

肝移植の統計は短期・長期的成績を分析するために必須であるが、これまで日本の統計は肝移植研究会が行ってきた。しかし、実際には特定の大学の医局内で行われている。今後業務を専門化かつ迅速化するため第三者機関に医療

統計を委託する方法を検討する。

B. 研究方法

1, 血液型不適合肝移植

液性免疫拒絶を予防するために、持続注入戦略をさらにすすめ肝動脈注入を導入を試みる。また、抗体産生に関与するBリンパ球に対する抗体（抗CD20抗体）の導入を検討する。

2, 生体肝移植経営分析

最近国立大学において行われたDPCに基づく経営分析の際に、京都大学における肝移植について分析した。また、入院期間短縮のための方策を検討する。

3, 肝移植統計

肝移植統計をNPOに移行するための、そのシステム構築の検討を行う。

C. 研究結果

1, 血液型不適合肝移植

血液型不適合生体肝移植症例に抗凝固剤の肝動脈持続注入を行うことにより、液性免疫拒絶は発生率が減少するとともに合併症例においてもその程度が軽減し、生存率は8割を超えた。現在、抗体産生に関与するBリンパ球に対する抗体（抗CD20抗体）の導入を開始しているが、症例が少なく、有意な結果は得られていない。

2, 生体肝移植経営分析

最近導入されたDPCに基づく経営分析の際に、京都大学における肝移植について分析を行った結果、1) 収入支出のバランスはほぼ適正であること、2) 入院期間が延長すると収入効率

が低下すること、が示唆された。今回の調査でこれまでの回収不可能な消耗品の存在も明らかとなりこれらの支出を明確にすることでDPCにも十分対応することが可能であると推察された。また入院期間を短縮するために、クリニカルパスの導入、地域医療との連携、患者教育による合併症予防の重要性が示唆された。患者教育のために、京都大学では従来のコピーの束であった「肝移植のしおり」を改良し多色刷り製本とし「肝移植のためのガイドブック」を作成した。

3. 肝移植統計

肝移植統計をNPOで行う上での問題点を明らかにし、その準備を開始した。

D. 考察

1. 血液型不適合肝移植

肝動脈への抗凝固剤持続注入により、現時点での成人血液型不適合移植は適合移植の成績とほぼ遜色ないところまで向上した。このことは、脳死肝移植における臓器分配において、欧米だけでなく本邦でも鉄則とされてきた血液型による拘束撤廃の可能性を示唆し、世界の臓器分配に革命をもたらす可能性を示唆するものである。

2. 生体肝移植経営分析

経営分析により生体肝移植がDPCにも十分対応することが可能であると推察された。入院期間を短縮するための、クリニカルパスの導入、地域医療との連携、患者教育による合併症予防の重要性が示唆された。また、患者教育のための「肝移植のためのガイドブック」が、適正な時期に肝移植を受け、術後も適切な自己管理により合併症を予防することが期待された。

3. 肝移植統計

肝移植統計のNPOへの移行は可能と考えられた。

E. 結論

1. 成人生体肝移植における血液型不適合例の成績向上のために肝動脈薬剤持続注入法を導入し、良好な結果を得た。2. 生体肝移植の経営分析を行い、医療経済上の問題点を明らかにし、解決策を見いだした。3. 肝移植の臨床統計をNPOに移行するための準備を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Haga H, Egawa H, Shirase T, Miyagawa A, Sakurai T, Minamiguchi S, Yamabe H, Manabe

T, and Tanaka K. Periportal edema and necrosis as diagnostic histological features of early humoral rejection in ABO-incompatible liver transplantation. *Liver Transplantation* 2004;6:16-27

2) Egawa H, Oike F, Buhler L, Shapiro A. M. J, Minamiguchi S, Haga H, Uryuhara K, Kiuchi T, Kaihara S, Tanaka K. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:403-11.

2. 学会発表

1) 肝移植周術期におけるアフェレーシスの役割 小崎浩一、深津敦司、尾池文隆、笠原群生、江川裕人、田中紘一。シンポジウム：肝移植におけるアフェレーシスの役割 日本アフェレーシス学会 2003.10.3

2) 血液型不適合肝移植における新戦略 尾池文隆、江川裕人、田中紘一。日本アフェレーシス学会 2003.10.3

3) 血液型不適合肝移植における新戦略 日本臓器保存生物医学会合同シンポジウム：肝移植の問題点 江川裕人 第30回日本低温医学会総会 札幌 2003.11.29

4) 新しい臓器分配システム、ネットワーク体制の検証 臓器移植の現状と問題点 江川裕人 日本臓器保存生物医学会総会 仙台 2003.5.24

5) Hepatic arterial infusion therapy in adult liver transplantation across ABO Blood-type Barrier Fumitaka Oike, Hiroto Egawa, Koichi Tanaka. 米国移植学会 ボストン 米国 2003.6.1

6) Hepatic arterial infusion therapy dramatically improves survival rate in adult liver transplantation across ABO Blood-type Barrier Toshiyuki Hata, Fumitaka Oike, Hiroto Egawa, Koichi Tanaka. ヨーロッパ移植学会 バルセロナ スペイン 2003.8.

7) Innovation in ABO incompatible liver transplantation Hiroto Egawa, Koichi Tanaka 招待講演 IHBP (国際肝胆膵学会) イスタンブール トルコ 2003.5.26

G. 知的所有権の取得状況

なし

臓器移植の成績向上と新規治療法開発に関する研究
（心臓）

分担研究者 松田 暉 大阪大学医学部附属病院病院院長

研究要旨

1997年10月に臓器移植に関する法律が施行され、2004年3月までに19例の心臓移植が施行された。最長5年の症例を含み、全例生存中である。本研究では再灌流障害軽減のための白血球除去 terminal blood cardioplegia の検討を行った。

A. 研究目的

白血球除去 terminal blood cardioplegia (LDTC) を心臓移植の臨床例に応用し、その効果を検討することである。

B. 研究方法

心臓移植症例7例。年齢は5～49歳。全例status1で、5例がbridge症例。ドナー7例中4例はmarginal donorであった。心保存法は、順行性にmodified GIK液で心停止させ摘出し、modified Collins液で冠血管床を置換・氷冷浸漬保存。順行性にLDTCを10分間投与し大動脈遮断を解除した。搬送時間平均104分。全虚血時間平均218分。

C. 研究結果

全例でドナー心は自然拍動を開始した。CPR+ドナーの1例は体外循環離脱に1時間を要した。遮断解除後3時間目のTroponin-T, FABPは各々1.31ng/ml, 74.5ng/ml、術翌日のCPK-MBは20.7UI/L。6例は平均18時間で抜管し、4日以内にカテコラミンを中止できた。CPR+ドナーの1例は術後心室頻脈を発症し、ECMOを要した。全例外来通院中で、現在のLVEFは60%以上である。

D. 考察

我が国ではドナー不足のために marginal

donorの使用例が多く、搬送時間も長いのでより良い心保存法の開発が必要である。移植心のviabilityを保つには、脳死完成時、保存時、再灌流時に工夫を行う必要がある。これまで再灌流時にLDTCを行うことで動物実験では24時間浸漬保存した移植心の機能が良好に保たれることを明らかにしてきたが、今回臨床例7例に応用し、その結果は満足行くものであった。

E. 結論

再灌流時にLDTCを行うことにより、臨床例でも移植心機能が保たれることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) H Matsuda, et al. Current status of left ventricular assist devices : the role in bridge to heart transplantation and future prospectives. J Artif Organs. 6:157-161. 2003

2) G Matsumiya, et al. Successful treatment of Novacor pump pocket infection by omental transposition. Ann Thorac Surg. 75:287-288. 2003

3) 福嶋教偉他. 心臓移植後の post transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). 日本小児循環器学会誌. 19:571-573. 2003

4) 福嶋教偉他. 小児末期的循環不全に対する機械的循環補助並びに心臓移植. 日本小児循環器学会誌. 19:47-52. 2003

- 5) 福嶋教偉他. 臓器移植関連施設における院内環境検査の役割. 日本外科感染症研究. 15 : 113-118. 2003
- 6) 福嶋教偉他. 小児の心臓移植 わが国の現況と問題点. 今日の移植. 16 : 217-218. 2003
- 7) 福嶋教偉他. わが国における心臓提供の現況と問題点の検討. 移植. 38 : 245-252. 2003

2. 学会発表

- 1) 福嶋教偉他. 我が国における心臓提供の現況と問題点の検討. 第 21 回日本心臓移植研究会. 2003. 5
- 2) 福嶋教偉他. 心臓移植における保存と再灌流法. 第 10 回日本臓器保存生物医学会. 2003. 5

G. 知的所有権の取得状況

なし

臓器移植の成績向上と新規治療法開発に関する研究

（膵臓）

研究協力者 黒田嘉和 神戸大学大学院神戸大学大学院医学系研究科消化器外科学教室教授
浅野武秀 千葉県がんセンター消化器外科部長
杉谷 篤 九州大学病院臨床・腫瘍外科講師
安波洋一 福岡大学第一外科助教授

研究要旨

高酸素溶解能を有する perfluorochemical (PFC) を用いて、単純浸漬保存の簡便性と還流保存の利点（酸素供給能）を組み合わせた新しい保存法、二層単純浸漬保存法（二層法）を開発した。本邦での臨床膵移植（膵臓移植および膵島移植）に本法を応用した。今年度の限られた症例の膵臓移植および膵島移植において、その有用性が確認された。

A. 研究目的

移植医療において、臓器保存は、摘出臓器の搬送等で必須のプロセスであり、その成否は移植成績を左右する重要な因子のひとつである。

我々は高酸素溶解能を有する perfluorochemical (PFC) を用いて、単純浸漬保存の簡便性と還流保存の利点（酸素供給能）を組み合わせた新しい保存法、二層単純浸漬保存法（二層法）を開発した。本法は、既に欧米で膵臓移植および膵島移植において臨床応用され、優れた成績が発表されている。

本研究では、本邦での臨床膵移植（膵臓移植および膵島移植）における二層法の有用性について検討する。臓器移植法案の成立以来、我が国の臓器移植もようやくその幕がきって落とされた。しかし、依然としてドナー不足は深刻な問題である。また、脳死法案の範疇には入らな

い膵島移植においては、現実的には心停止下摘出膵の使用のみに限局されているのが現状である。このような状況において、移植成績を欧米並みとするためには、摘出から移植、更には術後管理にいたる全ての過程において、細心の注意が払われねばならないことは、言をまたない。その意味で、臓器搬送に二層法を応用することは、摘出臓器を最大限に利用するといった意味で極めて重要といえる。

B. 研究方法

膵臓移植、膵島移植において、摘出臓器を二層法を用いて搬送し移植する。搬送条件を一定とするために、二層法の容器は専用容器を作成し、これを利用する。二層法の有用性についての評価は、実際の移植成績を欧米の成績と比較することで行う。膵島移植に関しては、膵島分離成績も評価に加える。この際に、特に着目する点

として、温阻血時間（心停止から還流開始まで）と心停止から膵摘出までの時間などと、膵島収量の関係である。二層法を使用することで、これら温阻血障害が軽快あるいは回復されているかを検討する。本法は、欧米での臨床応用報告が既になされており、安全性等については特に問題はない。

C. 研究結果

現在、二層法の専用容器の製作が終了し、各移植施設への配布を行っているところである。

今までに、

1. 日本での膵臓移植において、二層法を4例において施行し、拒絶の回避、即時に insulin free を達成するなどの利点があることを示した。
2. 心停止ドナーからのヒト膵島分離において、UW 単純浸漬保存後の膵からの収量は 60,000IEQ と低値であったのに対し、二層法保存後の膵からの収量は 180,000～320,000 と優れており、日本での心停止ドナーからの臨床膵島移植では、二層法は不可欠であると思われる。

D. 考察

膵臓移植における本法を施行した4例では、拒絶の回避、即時に insulin free を達成するなどの利点があることを示された。これは単純浸漬保存と比較して、明らかに良好な保存状態を示すものである。

膵島移植においては、UW 単純浸漬保存後の膵からの収量は 60,000IEQ と低値であったのに対し、二層法保存後の膵からの収量は 180,000～320,000 であった。二層法での収量は約3倍～5倍と極めて優れた結果を得られた。

いずれも、本法における膵保存の優位性を示すものと考えられる。

E. 結論

PFC を用いた二層単純浸漬保存法は、膵臓移植および膵島移植における膵保存法として優れた方法と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 剣持 敬、丸山通弘、浅野武秀. わが国における膵島移植臨床実施準備状況. *Organ Biology*. 10(4):331-338. 2003
- 2) Kenmochi T, Asano T, Jingu K, Matsui Y, Maruyama M, Akutsu N, Miyauchi H, Ochiai T. Effectiveness of hydroxyethyl starch (HES) on purification of pancreatic islets. *J Surg Res*. 111(1):16-22. 2003
- 3) 剣持 敬、浅野武秀. 膵島移植 [2] わが国における取り組み. *移植*. 38(2):126-132. 2003
- 4) 剣持 敬、丸山通弘、浅野武秀. 21世紀の新しい外科治療「膵臓・膵島移植」. *現代医療*. 36(1):97-102. 2004
- 5) Y Nakamura, Y Yasunami, M Satoh, Eiji Hirakawa, H Katsuta, J Ono, M Kamada, S Todo, T Nakayama, M Taniguchi, S Ikeda. Acceptance of Islet allografts in the liver of mice by blockade of an inducible costimulator. *Transplantation* 75(8): 1115-1118, 2003.
- 6) E Hirakawa, Y Yasunami, M Nakano, M Shiiba, M Takehara, T Uede, S Todo, J Ono, S Ikeda. Amelioration of hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic mice with fetal pancreatic allografts: prevention of

- rejection by donor specific transfusion in conjunction with CTLA4Ig. *Pancreas*, in press.
- 7) 杉谷篤、井上重隆、田中雅夫. 4-1. 膵臓移植イヌ (膵十二指腸移植) 128~137
大動物臓器移植実験マニュアル
- 8) 杉谷篤、岩瀬正典、岡部安博、井上重隆、北田秀久、本山健太郎、大田守仁、平方秀樹、飯田三雄、田中雅夫. 臓器移植法制定後に施行された膵腎同時移植 3 例における移植後早期の膵内分泌機能の評価. *糖尿病*. 46(3):217-227. 2003
- 9) 杉谷篤、岡部安博、井上重隆、大田守仁、本山健太郎、井上崇弘、西山憲一、田中雅夫. 膵臓移植. *移植*. 38(1):48-58. 2003
- 10) 杉谷篤、本山健太郎、山元啓史、井上重隆、岡部安博、大田守仁、田中雅夫、石橋道男、伊藤壽記、中島一朗、松野直徒、金澤康徳. わが国における膵臓摘出——多臓器摘出との関係において. *移植*. 38(2):101-111. 2003
- 11) 伊藤壽記、打越史洋、赤丸祐介、菰田弘、松田暉、杉谷篤、石橋道男、中島一朗、金澤康徳. 膵臓 (膵腎同時) 移植のわが国における経験. *移植*. 38(2):116-121. 2003
- 12) 杉谷篤、本山健太郎、山元啓史、井上重隆、岡部安博、大田守仁、吉田淳一、田中雅夫. 米国における膵移植の現状. *内分泌・糖尿病科*. 16(5):411-419. 2003
- 13) 杉谷篤、安部千湖、中原順子、安養寺美会子、羽江彰子. 膵移植 (第IV章 臓器移植の実際と看護) 臓器移植ナーシング (Nursing Mook 17) 155-170, 2003
- 14) 杉谷篤、本山健太郎、井上重隆、岡部安博、大田守仁、平方秀樹、田中雅夫. MMF からミゾリピンへの変更症例の経験ならびに血中濃度測定による検討. *THERAPEUTIC RESEARCH (セラピューティック・リサーチ)*. 24(6):48-52. 2003
- 15) 杉谷篤. 膵腎同時移植の現況 (Review). *Renal Transplantation (Excerpta Medica)*. 4(2):2-5, 2003
- 16) Noshiro H, Chijiwa K, Yamaguchi K, Shimizu S, Sugitani A, Tanaka M. Factors Affecting Surgical Outcome for Gallbladder Carcinoma. *Hepato-Gastroenterology*. 50:939-944. 2003
- 17) 杉谷篤. 膵腎同時移植について - 腎不全・糖尿病そして移植 -. *日本臨床内科医会会誌* 18(2):169-179. 2003
- 18) 竹田虎彦、川本雅彦、小林毅一郎、許斐裕之、杉谷篤、山口幸二、田中雅夫. 良性胆道狭窄に対する外科的治療の戦略と長期予後. *胆と膵 (特集: 良性胆道狭窄の治療と長期予後)* 24(7):505-512, 2003
- 19) 杉谷篤、本山健太郎、山元啓文、井上重隆、大田守仁、吉田淳一、田中雅夫. 膵腎同時移植 [新しい治療法とその試み]. *腎と透析*. 55(4):609-616. 2003
- 20) 伊藤鉄英、安部康信、河辺顕、有田好之、牟田耕一郎、崔日承、松島孝充、久野聖晃、稲葉頌一、杉谷篤、田中雅夫、西山憲一、澄井俊彦、船越頭博、鶴池直邦、壁村哲平、名和田新. 進行膵癌に対する骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植. *消化器科*. 37(3):321-326. 2003
- 21) 山口幸二、川本雅彦、宮竹英志、許斐裕之、本山健太郎、杉谷篤、水元一博、田中雅夫. 膵癌に対する膵体尾部切除術. *消化器外科*. 26(12):1757-1763. 2003
- 22) 杉谷篤、本山健太郎、山元啓文、井上重隆、岡部安博、大田守仁、吉田淳一、金井英俊、平方秀樹、田中雅夫. 当科におけるシムレクト、

ネオオーラルの使用経験. 今日の移植.

16(6):565-568. 2003

23) 田中雅夫、川本雅彦、小林毅一郎、許斐裕之、山口幸二、杉谷篤、水元一博. ERCP 時に気づかず静かに起こっていた十二指腸穿孔. 消化器内視鏡

(一特集・偶発症とその対策—こんな時どうする).

15(10):1481-1483. 2003

24) 手嶋大輔、北川直子、大坪香織、吉田常子、伊藤善規、岡部安博、杉谷篤、田中雅夫、大石了三. 移植直後におけるミコフェノール酸およびそのグルクロン酸抱合体の体内動態について. TDM 研究.

20(4):311-316. 2003

25) 杉谷篤、本山健太郎、山元啓文、井上重隆、大田守仁、吉田淳一、田中雅夫. 膵臓移植 (第 12 章 膵癌の治療と治療法選択). 肝・胆・膵疾患の最新医療 (先端医療シリーズ 25 肝・胆・膵疾患) 先端医療技術研究所. 338-348. 2003

2. 学会発表

1) 丸山通広、剣持敬、神宮和彦、岩下力、浅野武秀. 膵島分離における自動消化装置の開発. 第 12 回日本コンピュータ外科学会大会. 2003.

2) 剣持敬、浅野武秀、丸山通広、渡辺里美、坂本薫、柏原英彦. わが国の臨床膵島移植実施にあたっての最終調整、登録状況. 第 2 回日本組織移植学会・学術集会. 2003.

3) 丸山通広、剣持敬、岩下力、渡辺里美、坂本薫、有田誠司、山田研一、柏原英彦、浅野武秀. 膵島培養への Serum free medium の応用とその効果. 第 30 回膵. 膵島移植研究会、神戸. 2003.

4) 岩下力、剣持敬、浅野武秀、丸山通広、渡辺里美、有田誠司、坂本薫、山田研一、柏原英彦. イヌ膵島分離における Liberase の有効性.

第 30 回膵. 膵島移植研究会、神戸. 2003.

5) 剣持敬、浅野武秀、丸山通広、坂本薫、柏原英彦. わが国の臨床膵島移植実施にあたっての最終準備状況. 第 39 回日本移植学会総会、大阪. 2003.

6) 丸山通広、剣持敬、浅野武秀、岩下力、渡辺里美、有田誠司、坂本薫、山田研一、柏原英彦. 膵島分離・培養法の標準化に向けて Liberase, Serum-free medium の使用法. 第 39 回日本移植学会総会、大阪. 2003.

7) 剣持敬、丸山通広、西郷健一、岩下力、有田誠司、柏原英彦、西村元伸、山田研一、神宮和彦、浅野武秀、神宮和彦. 糖尿病性腎不全に対する生体部分膵移植 移植手技、免疫抑制法の基礎研究よりみた臨床応用の妥当性. 第 37 回 日本臨床腎移植学会、仙台. 2004.

8) T Iwai, Y Tomita, I Shimizu, Y Yasunami, H Yasui. Regulatory role of NKT cells is mediated by Ly-49 inhibitory receptors in cyclophosphamide (CP) - induced tolerance. American Transplant Congress 2003 (The Joint Annual Meeting of the American Society of Transplant Surgeons and the American Society of Transplantation). Washington DC, May30 - June 4, 2003.

9) M Sato, Y Yasunami, Y Nakamura, M Nakano, K Nabeyama, A Toyofuku, K Anzai, J Ono, S Ikeda. Graft failure in association with engraftments of islet grafts in the liver of mice is mediated by INF-g.

18th International Diabetes Federation Congress, Paris, August 24-29, 2003.

10) K Nabeyama, Y Yasunami, A Toyofuku, E Hirakawa, M Nakano, M Satoh, Y Nakamura, K

Anzai, J Ono, S Ikeda. Cellular and antibody -mediated rejection of intrahepatic islet xenografts from rat to mouse is prevented by a blockade of co-stimulatory signals with anti-ICOS antibody in conjunction with CTLA4Ig. 18th International Diabetes Federation Congress, Paris, August 24-29, 2003.

11) A Sugitani. Fujisawa 'Controversies in Renal Transplantation' Faculty Meeting 23rd September 2003, Visconti Room, Lido Congress Centre(Venice)

12) 杉谷篤、本山健太郎、井上重隆、岡部安博、大田守仁、平方英樹、田中雅夫. HALS による生体腎摘出の経験. 第 36 回日本臨床腎移植学会. 岐阜. 2003

13) 岡部安博、杉谷篤、本山健太郎、井上重隆、大田守仁、平方英樹、田中雅夫. ABO 不適合腎移植におけるマイクロタイピングシステムの使用経験. 第 36 回日本臨床腎移植学会. 岐阜. 2003

14) 大田守仁、杉谷篤、本山健太郎、井上重隆、岡部安博、平方英樹、田中雅夫. シムレクトの使用経験. 第 36 回日本臨床腎移植学会. 岐阜. 2003

15) 本山健太郎、杉谷篤、井上重隆、岡部安博、大田守仁、平方英樹、田中雅夫. 腎移植後の二次性副甲状腺機能亢進症に対する手術経験. 第 36 回日本臨床腎移植学会. 岐阜. 2003

16) 井上重隆、杉谷篤、本山健太郎、岡部安博、大田守仁、平方秀樹、田中雅夫. 腎移植におけるプロテアーゼ・インヒビターの再灌流前投与の経験. 第 36 回日本臨床腎移植学会. 岐阜. 2003

17) 杉谷篤. 膵腎同時移植の現状. 第 1 回沖縄県臓器移植推進協議会. 沖縄. 2003

18) 杉谷篤. 糖尿病と膵腎同時移植について. 岡山県臓器移植講演会. 岡山県. 2003

19) 杉谷篤、本山健太郎、井上重隆、岡部安博、大田守仁、田中雅夫. 膵臓移植の現状と課題. 第 26 回日本医学会総会. 福岡. 2003

20) 杉谷篤. 膵腎同時移植の現状. 第 7 回新潟移植再生研究会. 新潟. 2003

21) 本山健太郎、杉谷篤、井上重隆、岡部安博、大田守仁、水元一博、山口幸二、田中雅夫. 上腸間膜動脈周囲郭清の手技. 日本肝胆膵外科関連会議. 金沢. 2003

22) 杉谷篤、本山健太郎、井上重隆、岡部安博、大田守仁、水元一博、山口幸二、田中雅夫. 転移性肝癌に対する肝静脈合併切除再建の適応と手技. 日本肝胆膵外科関連会議. 金沢. 2003

23) 杉谷篤、本山健太郎、井上重隆、岡部安博、大田守仁、水元一博、山口幸二、田中雅夫. 当科における肝膵同時切除術 (HPD) 16 症例の検討. 日本肝胆膵外科関連会議. 金沢. 2003

24) 杉谷篤、岩瀬正典、本山健太郎、井上重隆、岡部安博、大田守仁、平方秀樹、飯田三雄、田中雅夫. 膵腎同時移植 4 例の経験. 第 46 回日本糖尿病学会年次学術集会. 富山. 2003

25) 杉谷篤、本山健太郎、井上重隆、岡部安博、大田守仁、許斐裕之、水元一博、山口幸二、田中雅夫. 消化器外科手術における門脈、肝動脈、肝静脈切除再建術. 第 40 回九州外科学会・第 40 回九州小児外科学会・第 39 回九州内分泌外科学会. 北九州. 2003

26) 杉谷篤. 膵移植、膵腎同時移植 (最新の糖尿病治療). 第 29 回九州糖尿病教育セミナー. 2003