

8日にランセット誌にコメンタリーつきでウェブサイトにて全文公開になるというふうなことが先週連絡来ましたので、僕の方で翻訳委員会をつくりますので、それを翻訳したらランセット誌とTTSのパーミッションとったらすぐにウェブサイト等で出せるようにしたいということで、アドホックで翻訳委員会を認めていただきました。

町野先生、丸山先生、井田先生、武藤先生に入っていたかかないと、とても国際委員会のメンバーだけでは移植屋なので、どういう用語になるかもちょっと心配だしということで、こんな委員会をつくらせてもらいました。

月曜日に実は、町野先生、お互いに言い合って、この文がこうだったよねというのを解説集みたいな格好でテープで起こして、それを先生方にもう一回見てもらってつけ加えてもらおうかなと思います。ですから、その会議に出れなくても、先生のこの訳はおかしいんじゃないかなと。僕は赤字で実は、死体と書き直したんですが、直訳したら脳死と書いてあったので、脳死のことを直接 deceased donor を指しているわけじゃないと。両方指しているんだというのを僕の会話の中で読み取った解釈なので、ここは翻訳のところにアスタリスクか何かつけて日本では、脳死及び心停止のことを指すというふうなのをつけ加えようかと思っています。いきなり、全部脳死、脳死と翻訳して書くと、妙に2番目の脳死法案のことを非常に強く圧力団体みたいな感じに受けとられかねないなという訳だったんです。

そして、ちょっとあれだったのが自主ルールのことだったんですが、何でもじゃあ法律に頼らなきゃいけないのかということに関して、僕も加藤先生と全く同じ考え方でして、やはりアカデミアの中で自分たちで規制して透明性を持ってそれをやっていくべきじゃないかと。だから、ドナー保護のことに関しては、実は先行して振興調整費でお金をもらっていて、動いていた会議があって、猪股先生や木内先生等に生体移植に関する考え方、例えばA B O不適合の移植のこと、C型肝硬変に対するの移植のやり方、それぞれ適用拡大の中で自主ルールで医師がやってきたことがあるので、そういうことも踏まえてドナー保護をどうすることかというアンケート調査を追跡しようということで、里見班でまとめた七つの提言のフォローアップを先週の肝移植研究会があったときに、私どもの研究班プラス肝移植研究会のメンバーに入っていて追跡してやると。イスタンブール宣言の中では、追跡という言葉が継続して追跡するという言葉が非常に重要視されているので、それをやっついこうかと思っています。

それをだから、法律にされたからやりなさいでは、やはり後づけになってアカデミアとしては、ちょっとしょぼいかなと思う点が私の考えです。だから自主ルールのあり方というのは、指針もあるんだけど、プロフェッショナルとして、やはり自分たちでやっていくべきであると。だから、法や指針というものもあるけれども、専門家集団としての自主ルールと、これは車の両輪みたいにちゃんとやっていくことが生体肝移植の中で重要なんじゃないかなと思います。

もう一つは、さっき町野先生に聞かなかったんですが、9月20日に移植学会に学術委員会の方で企画を何かしろと言われたので、このアリス氏というのがカナダ、トロントの小学校・中学校・高校生に臓器移植、脳死というのを講義している人がいて、その人とターゲットをやはり若い連中に死とかそういうものを考えてもらうというふうなことというのは、極めて重要なことで、先生が最初に振られた、実は脳死法案で脳死と言ったけれども、死体の脳の論議はやはり若い連中と論議すべきだったんじゃないかと、この10年間。

それはやはり、もう一つアメリカでは、例えば子供のおもちゃにこういう目ん玉のおもちゃとか心臓のおもちゃとか、裏を見ると心臓移植財団がやっているおもちゃがあって、どういうことかというのと、やはりきっかけがないと物事を考えないんじゃないかというふうなことがあるので、そういうものも少し考えてみたいなと思っており

ます。もちろん法律の改定というのは、大きなマターですし、重要なこととは思いますが、ほかにもできることがあるので、今から準備すべきじゃないかなと思います。リュック・ノエル氏も、今回部会の勉強会だけに来るんじゃないかと、そういう会にも来てくれるということだったので、9月20日を少し楽しみにしています。

あとは、再生医療のことなんですが、ここでは省いておきますが、実は臓器発生に必要なのは、幹細胞だけじゃなくて、三つの3要素というのがあることが知られていて、再生医療の人たちは、みんな幹細胞、幹細胞って呪文のように唱えています。決して移植可能な血管付きの臓器が誕生することはないと僕は信じています。スカフォールドとグロースファクターと幹細胞の三つがないと肝臓は育たないということで、生体肝に関しての肝臓をつくるまでのブリッジングとして、自分の小腸を門脈圧亢進症の人につないで、動脈を門脈につなぐ。それからインドレナーゼベイン、つまりここをしゃんとして門脈圧を下げようと、この中に工夫して、実は肝臓にエクスパンドするというふうなことをネズミで少し証明しましたので、メーカーに今移行しています。メーカーは長期製造名が2カ月になっていますので、何とか行けるんじゃないかなと。最終的には、この再生医療の実現プログラムと同じように日本でやった方がいいのかどうかというのが非常にあれで、これはもう田中先生にご指導いただきながら、僕はアジアからやはり生体肝移植というのが生まれたんだから、アジアのトップサーजनとこういう治験をやって Intestinal Scaffold-based Autologous Liver Graft というのを完成させたいなと思っていますので、田中先生には、ぜひご指導していただきたいと思います。

ちょっとはしりましたけれども、これで。

○田中 2008年9月20日ですか、さっきのビートアップというのは。

○小林 はい。

○田中 そうすると、今度ランセットに出ると、イスタンブールサミットは、この回はこれで終わりなんですか、後はもう継続的にそれぞれの国で。

○小林 ポストイスタンブールで。

しっかり翻訳して、リアクションを起こすように。僕はファーストターゲットは、ぜひ日本にしてほしいと思うんですけども。

○田中 ご質問はよろしいでしょうか。

○町野 WHOガイドラインが改定中との話がありましたが、それとの関係はどうなりましたか。

○小林 WHOの方は、今のコンセプトに恐らくコーディングのことがついてくるんだと思うんです。コーディングというのは、組織や抽出したものが全世界同じ用語であれば、番号がついていなきゃ違法だろうというものについてを掲載するかどうかが今論議になっていて、役員会にかかって来年ぐらいになるんだと思うんです。

ただ、代表のリュック・ノエル氏は、先ほどお話したように自分が直接、ここにあるんですが、実はよく見るとここにメンバーと書いてありますが、僕と、ここに括弧づけでリュック・ノエル氏が入っているんですが、TTSのステERINGメンバーじゃないので、いわゆるオブザーバーのようにこのアカデミアの中に本人が入っていて、WHOと協力して同じようなことを言おうというスタンスで動いていると思います。

○町野 両方が方針といいますが、何かいろいろ違っているということはないということですか。

○小林 ないと思います。

○町野 内容も。

○小林 はい。

○町野 大変だと思うのは、コマーシャリズムの定義だろうと思います。代理懐胎についての報告書が学会で出しましたが、営利目的での代理懐胎を処罰すると内容でした。しかし、その内容について理解が異なっている。これは売買のことなのか、職業的にあっせんが行われることなのか。臓器売買が処罰されている根拠と最終的にかかわっていると思われます。

○小林 後半のものは、宣言文を見るとプロポーザルしか書いていなくて、結局は各国の法律は各国の事情によっちゃうので、プロポーザルしかできないという点が落ちどころのように思います。もうルールを決めようよというふうな話で何時間も論議があったんですが、当然その国の事情が違うから、アカデミアとして何か言えるところは、そうしてくださいねみたいな内容にならざるを得ないだろうというふうな話でした。

○田中 商業主義で、営利目的で、例えば日本で一つ問題になったのは、アメリカに行って、4,000～5,000万円用意していくと。もう一つは、アルゼンチンにも同じようにお金を持っていくと。そのときに、アルゼンチンの方は違法でアメリカの方は合法だと。これはどこに差があるんだというのが一つ。向こうは脳死もきちんと認められている。

もう一つ、最近あったのが、ドイツのとあるところでお金をもらったがために、臓器移植の順番を変えたと。そのプログラムは、全部国から禁止の方向になったんですね。そういうふうなことは、今回はお話されなかったんですか。

○小林 盛り込んであります。自国民の営利を最優先するというのを原則とすると書いてありますので、多分そこに引っかかってくると思います。

○田中 わかりました。では猪股先生、お願いします。

○猪股 私が見聞きしてきたことだけのレポートですので、気楽に聞いていただきたいと思います。

昨年からの補助金をいただいて、一般に人口当たりの臓器提供が多いヨーロッパに調査に行きました。スペインが有名ですが、比較的ベルギーが最近臓器提供が増えているということだったのでその仕組みを具体的に聞いてこよう、それから熊本大学でFAPの患者さんの移植、それからのドミノ肝移植が多いので、その辺について、スウェーデンで調べてみようということで、2回の渡欧をいたしました。

きょうは、FAP、ドミノに関しては、後でうちの阿曾沼が他に話しますので、主にベルギーに関しての報告をさせていただきたいと思います。行ったのは、ブリュッセルから少し離れたところ、ルーバンというところにあるルーバン大学です。ベルギーは、フランス語圏とオランダ語圏がありますが、そのオランダ語圏の方の比較的移植センターとしては大きなところで、そこにビレーネという外科医がいますけれども、そこのコーディネーターのゲルダーと話をしてきました。

これはよく出てくる表ですが、ベルギーは、2005年の時点で、世界で3番目の人口当たり臓器提供数(pmi:人口100万あたり)があり、pmi25強を示しています。ちなみに、日本は、恐らくpmi0.05ぐらいになるということでこの表には出てこない状態にあります。

この中には、先ほど小林先生も出されましたけれども、リトアニアだとかアルゼンチンだとかそういう国もしっかり出てきているので、少しショッキングな表だと改めて見直しました。一方の表は、移植された臓器別および総数を示した表ですが、ベルギーはやはり世界で3番目です。一番対人口当たりの移植が多いのはオーストリア、ついでスペイン、ベルギー、それからアメリカ、フランスというような順番になっています。

ベルギーの現状は、97年から2001年、2002年から2006年と2期に分

けると、平均で年間100万人当たり21.6人のドナーが24.2人にふえています。過去10年、先ほど出していますように、世界で5指に入るドナー数と移植数を有しているということです。

法律上は、Presumed consent lawが90年から適用されています。ただこれは話を聞いてわかったことですが、明らかに親族の意見も尊重しており、平均拒否率は15%とされ、後で出てきますけれどもこれはもっとごく最近では減っているようで、それが7年前は30%ぐらいあったということなので、やはりこの辺もベルギーでも変化をしていると思います。

ここから、むこうでいただいたレジュメとディスカッションの中身をまとめてお話をしますけれども、ドナーの増加策としては、三つのレベルに分かれるとかれらは主張しています。底辺に行政、立法、政策という国レベルのことがあって、それからICU勤務者など対医療従事者に関する問題、それから最終的に個人のレベル、という三つのレベルでの臓器提供増加施策が考えられるとしています。

まず、一番のマクロレベル、行政、立法に関して、ドナーに望ましい条件としては、当然立法でどういう法律をつくるかということが一番大きいわけで、ベルギーはそうであるように、opting-out Systemでpresumed consent、それから行政のサポートとして、ドナー病院へのインセンティブ、国民の啓蒙、教育支援、これは主に予算措置ということになりますけれども、それからドナー増加への工夫への研究費支援、こういう班研究みたいなものへの経費支援なども含んでいます。

それから、ベルギーで話をしていた出てきたのが、二つ若い人への臓器移植に関する教育システムがあるということです。一つは、EuroLiver foundation and sponsorsということで、これは肝臓での取り組みで、ヨーロッパ全体の取り組みだそうなのですが、SDOというのは、何を指すかちょっとはつきりわからなかったんですけども、ロータリークラブだとか、ソロオブティミストだとかがスポンサーになって、15歳から17歳をターゲットに学校教師と外部教師が共同で行う、一種の移植の啓蒙キャンペーンがあるとのことでした。外部教師としては、外科医だったり患者さんだったりそれからコーディネーターだったりする。担当する学校の教師は、宗教の教師だったり、理科の教師だったり、それから語学教師だったり、そういう人たちが共同で移植の啓蒙の授業を行うということでした。それから、これとは別に、ベルギー独自で18歳全員を対象にした授業も行われているということです。

このスクールプロジェクトの方は、スポンサーがいることからわかるように国家施策ということではなくて、お金は任意団体から直で賄っている。一方、この18歳対象というのは、どうも政府が関与していることのようにです。

それから、2番目のレベルの医療従事者対応に関してですけれども、一番大事なことは、勤務者の意識改革による潜在ドナーの掘り起こしが重要であろうとされています。一般的にICUでのドナー数に影響を与える因子として、一番大きいのは、働いている人と、それから一般の人たちの移植医療に対する信頼感です。町野先生の話にもありましたが、脳死、心停止ドナーの概念がどう受け入れられているか。それから、提供プロセスが妥当でこれが余り疊りのないことであることがこの信頼感そのものにつながります。それから、医療従事者と親族とのコミュニケーションが良好であるという信頼感も非常に重要である。またマンパワーとして、ICUベッド占有、あるドナーになりそうな人がICUベッドを占めるということがICUの余力からしてどうかという圧力が、臓器提供プロセスに消極的になるという圧力になるという側面もあるということです。また、提供過程への投資、お金が絡んでくるということも重要な要素です。さらに、医療者自身がドナーの妥当性を判断決定することになってしまおうということで、年齢とか原疾患とかに関して、医療者自身が正しいクライテリア

を持っているかどうかということも重要であるとされていました。そのため、それに関するトレーニング。それから何よりもインセンティブを含めた各勤務者の積極的な関与が重要であるとされていました。

先ほどのICUに対する圧力ということですが、要は非常にベッドが限られている。相対的に、非常にICUベッドの需要がふえてきている。それに比して医師、あるいは看護師が不足している。これは日本でも同じような状況なんですけれども、そうすると、早く集中治療の方向性に決着をつける方向に選択が強制される可能性がある。要するに、もしかしたらドナーになるかもしれないという人をそのまま見ているとベッドが占められたままになっちゃうから、もう臓器提供を見据えた管理は考えない方がいいやということで、手を引いてしまう可能性があるというようなことだと思わなければならない、そういうことが起こり得る。ですから、十分なベッド、それから経済的支援をして、こういう要素を減らすのは重要ではないかということです。

それから、実際にじゃあドナーになりそうな人たちがどれくらい落ちこぼれているかという調査があります。ちょっとわかりにくい表ですが、左は国別に2004年の人口当たりの移植数、それからその右にあるのは、要はドナーになりそうな原因で亡くなった人たち、例えば脳血管障害だとか、外傷だとか、そういう人たちがどれぐらいの数があるか。そういう人たち、当然全部がドナーになるわけじゃないわけですが、その人たちのどれぐらいの割合が実際にドナーとなっているかということ、例えばオーストリアだとその比率が17.2%あるけれども、ベルギーでは12.4%。だから、もうちょっと引き上げられる余地があるんじゃないかというような調査がされているということでした。

2000年にベルギーでは、幾つかのそれまでの反省に立って、調査結果から工夫をしたとしています。この工夫には大きな骨子が三つあって、一つはドナークライテリアを十分ICUの勤務者に知らしめるということ、それからドナーセンター、ドナー病院での提供プロセスに対する仕事量をなるべく減らして、より容易にドナーが提供できるようドナーを紹介できるような体制をとってあげると。それから、ドナーセンターとトランスプラントセンターとがよいコミュニケーションを維持して、特になるべくドナーセンターの方の労力を減らすためにトランスプラントセンターの方がそれに入って行くというようなことを考えた、こういうことを骨子として、幾つかの変化をされたということです。

そして、その前後で潜在的なドナー、それから実際にドナーになった人の数、それから親族による拒否率、それからそれが地域、それから全国の移植数にどれぐらいの影響を与えたかといったようなことを調べられました。

まず、ドナークライテリアインフォメーションですけれども、対象にしているのは、ベルギーのオランダ語圏、人口300万人程度の中にある37のドナー病院、これは大学病院は含まれていないそうですけれども、そこでのタイアップでドナーのデータベースが全部中央管理化されました。もちろん、それぞれの施設で入力はいらないといけないけれども、各施設で提供に係わるいろんな判断を必要としないシステムにしました。それからドナーの紹介マニュアルを策定し、移植をしている大学病院のコーディネーターによるウェブサイトを開設して、いつでも24時間、そのようなマニュアルが見れるという形にしました。

それから脳死判定、ドナー管理、臓器の提供手続に関するクリニカルパスをつくるといったようなことをもされました。

さらに、提供プロセスを容易にするために、さっきのクリニカルパス、それかウェブ上での資料提供ということを行って、特にクリニカルパスの作成には、移植をしている施設の麻酔科、神経内科、脳外科といったような人たちもその作成に関与して、

専門的な領域も含めてわかりやすく作成してくれたということです。

ベルギーでは、組織移植のコーディネーターと、臓器移植のコーディネーターは別々だったそうですが、それが共同になって、臓器移植のドナーチームを作成して、脳死判定以降、お見送りまでのドナー病院での全プロセスをそのチームが担うこととしました。それに伴ってコーディネーターの数をふやしたということでした。

病院間のコミュニケーションに関しては、ドナーコーディネーター、それから移植医、移植システムの責任者が定期的にドナー病院を訪問する。それから頻繁にやりとりをして、電話でもEメールでもいつでもアクセスできるようにする。それからドナーシンポジウムというのを年に1回開いて交流をさせる。ニューズレターを半年に1回つくってコミュニケーションを深めるというようなことをしている、ということでした。

今のようなこと、これは全部のまとめですけども、そういうことをしてみても、どうなったかということですけども、その2000年を境に、前の4年と後の4年とを比べてみたら、ドナーの病院、スケールがちょっとわかりにくいですけども、ドナーの病院も増え、それからポテンシャルドナーもふえた、それから実際にドナーになった方の数もふえた、それから同時にさっきの組織移植用のドナーもふえた。それから家族の拒否率は減ったと、いいことばかりなわけです。ただ、ポテンシャルドナーに対するエフェクティブドナーの割合には有意差がなかったということで、要はポテンシャルドナーの数がふえたということが、後のことについて引き続いてくるということのようです。それから、全国のドナー数に関しても、ちょっとこの表がわかりにくいんですけども、左の方は自分ところの地域、このルーバン地域を除いた全国の数では余り差がなかったんですけども、自分のところの数を入れると、かなりドナーがふえたというようなことを言っていました。要は、この地域の地域レベルでの取り組みは全国レベルの取り組み以上に有効であったということです。

この検討から、臓器提供のプロトコル、ガイドライン、クリニカルパスを単純化してわかりやすくすることと、ドナー病院と移植施設のコンタクトを密にして不安を取り除くシステムを構築することがドナー紹介の増加につながって、結果的に臓器提供の増加につながったということです。

このドナーが適切に選ばれて提供プロセスが進むと、家族の拒否率は非常に低い。それから拒否の問題よりも潜在ドナー拾い出しの方が意義が大きいことも繰り返されました。

それから、ベルギーは、weakened presumed consent legislation ということで、要は潜在ドナーをすべてICUに報告させるというような義務を課していたりするようなシステムはないということなので、より積極的にドナーの情報を拾い上げることが大事なので、こういう工夫が大事だということを言っています。

もちろんベルギーでもさらにドナーをふやしたいということで、Belgian GIFT Project というのが2年ほど前から行われたようで、これも少し驚きですが、ベルギーの、連邦政府厚生省が音頭をとってやっていることで、国自体が関与しています。臓器不足が激しいので、その原因を探る目的でこういうプロジェクトを組織して2006年3月から9月にかけて全ICUへの聞き取りが行われました。

62の急性期病院、これは大学病院を含んでいないですけども、ICUでの全死亡患者の調査をこの間行って、昨年10月にはまだ最終的なデータは出ていなかったんですけども、2008年1月で終了して、これからまたその評価を行うということでした。その中間的なデータ収集を終えた時点で聞いてみると、862人のICUでの死亡のうち68人、7.89%に当たりますけれども、この方たちがドナーになっている。

ちなみに比較のために98年のアメリカのデータを見ると6.2%ですから、そんなに大きく変わらない比率だったようです。それで結果的には、196名の脳死状態患者のうち134名、68%しか脳死と診断されていなかった。その理由は、脳死であったにもかかわらず、ドナーになり得るといふ患者だと同定されなかった人が37%いたということが非常に強く問題とされたようでした。

なぜ、脳死者と、実際の臓器提供者にそのような差があったのか。Brain death Criteria を満たす人が196人いて、そのうち実際に脳死と診断された人たちが134人、潜在的にドナーになった人がそのうちの109人で、実際にドナーの候補として紹介された人が98人、ファミリーがそのドナー臓器提供に承諾するかどうか説明された人が88人、実際に提供に同意された人が82人、実際にドナーになった人が77人ということを書いて、ですから、だんだん落ちていくのは落ちていく。それで、Brain death Criteria を満たした人から実際に紹介された人たちを引くと49%が落ちていくということを書いて、これをもうちょっと少なくしないといけないということを書いてあります。

それでどういうところが問題かという、ICUでの死亡患者全体の年齢中央値が76歳、トップは70歳代、2番目が80歳代、3番目が60歳代とみんな高齢なんです。これは当然なんですけれども、一方で実際に脳死ドナーになっている方たちは、年齢の中央値が50.5歳であると。ですから、これからはどこでもそうですが、60歳以上の高齢者からの提供により焦点を当てないといけないということになりました。

ですから、より脳死で亡くなる人というの、高齢者が多いのはやむを得ない現実なので、こういう人たちに積極的にこれからドナーになってもらうことを考えないといけないというふうに思っているそうです。

日本でも一番問題になるFamily approachですが、このGIFT Projectでは88人アプローチされて、コンセンストを得られたのは82人もいて、拒否率は6.8%しかない。ですから、さっきの15%という比率よりもさらに減っていて、ベルギーでは、余りこの辺は問題にならない。ですから、潜在ドナーを掘り起こすということが一番問題になっているという状況でした。潜在ドナー自身が非常に少ない日本でいきなりまねをするような話にはならないんですけども、現状はこういうことでした。

実際に、2003年から2007年までの人口当たりのドナーの数は、この黄色がベルギーですけれども、少しずつ上がっていて、2007年はオーストリアを追い越してしまっています。ですから、単一の理由だけではないんでしょうけれども、いろんな工夫が重なってこういう増加に結びついていると思われれます。

3番目の個人的なレベルでの改善というの、余り大きい要素ではないようでして、まとめて言うと、要するに個人の感じ方、受け入れの問題でして、これはマスメディアの力が大きいだろうと、これを有効に使わないといけないというふうに書いていました。

今年は、こういうベルギーでの調査を限定にして、世界的に有名なスペインがどうなっているかを一回見てこようかなと思っています。それから後で出てくるFAP、ドミノに関して非常に数の多いポルトガルの状況、それと今ちょっと問題になっていきますが、移植医療が不採算医療というか、非採算医療というか、そういう面で行政側から注目されているので、イギリスがひどい時期と今少し盛り返している時期を経験しているの、それがどうかということで、イギリスの状況を見てこようということを考えています。

以上です。

○田中            ありがとうございました。

それでは、ちょっと二、三質問があります。一つは、最初の方のデータの出典は何

なんですか、スペインとかいろんな率が高いとかいうような。

○猪股 この表ですか、この表自体は、僕が自分でつくったんですけど、数字は持っています。

○田中 そうですか、これは何年のものですか。

○猪股 2005年の、2006年のも確か、あると思います。

○田中 わかりました。このような調査は、この研究班に行政の方の、あるいは我々が何をやらなければいけないかというのを、できたら指針を出してほしいというのを強く評価の中で言われているんですけども、アジアの国、例えば韓国とか、あるいは台湾とかに同じような調査をする方法がありますか。

○猪股 インドに行ったときに、似たようなことは聞きましたけど、ほかの国はまだ全くわかりません。タイは十分調べられる可能性はあります。

○田中 行政が何をやっているかとか、移植ネットワークは何をやっているか、教育社会にどのような啓蒙をしているかとかをちょっと調べる必要がありますね。タイは何か前に。

○猪股 今、タイは頑張っていると思います。

○田中 そうですね、一回、小林先生からも、添田さんからも聞いたことがあります。今年度はそのアプローチを手分けしてやりませんか。

○猪股 はい。

○田中 何かほかにございませんか。

○町野 先ほどのプレコンディションというのがありますね、あれはどのような意味なのでしょう。

○猪股 要するに、脳死ではないかという、そういうことのようなのです。

○町野 そういう意味ですか、わかりました。

今ちょっと韓国の話が出ましたが、韓国の場合、我々の報告書にも韓国のことは書いてありますけれども、臓器不足を解消するため、幾つかかなり思い切った、ある場合には問題のあることをやっています。脳死移植の場合には、親族提供を優先する。それから、その病院で出た腎臓等については、その病院の患者に優先的に提供する。そういうことをすることによってインセンティブを与えようというやり方ですが、これは法律家にはかなり反対が強いようです。ベルギーでそういうようなあれは。

○猪股 それはないですね。

○田中 日本でも最初は、心停止の腎臓移植で、全国ネットにしたら移植率ががたんと落ちて、それで片腎はローカルで使うというインセンティブを与えてだいぶ戻ったわけなんです。

○小林 田中先生、猪股先生が紹介してくれましたが、The school project in Belgium みたいなものは、お金の出資が国じゃなくて、財団からと。

○猪股 はい、ロータリークラブとか、ソロオプティミストとかそういうところですよ。

○小林 こういうのは、15から17って、世界的に、タイもそうだし、そういうところに焦点が合って、日本って何かやってきたんですか。

○田中 結構ロータリーの人たちも興味は持っているんですけども、方法論がわかっていないんですね。だから、今回この調査の中で、実際もうちょっと突っ込んでどういう方法でやっているか、特にアジアの国を調べて、それで最終のレポートの中に入れられたらと思います。

それでは加藤先生、お願いします。

○加藤 田中先生からいただいたテーマ、きょうのタイトルは、「臓器・組織移植の倫理、新しい問題」というふうなことなんですが、何をお話していただけるか、ちょっと

自信のないところもございます。

もともと田中先生からこの班の中に入れていただいたのは、去年まで移植学会の倫理委員会の委員長ということで、町野先生方と一緒にやらせていただいていたわけですね。何故私が倫理委員会の委員長になったかということ、単に理事で委員長となる資格を持っておられる方が他にいなかったというそれだけの理由なんです。ですから、私が決して倫理に詳しいとか、あるいは倫理的だとか、そんなことは一切ございませんで、ごくごく普通の人間がごくごく普通に世の中で物事をやっていくときに、果たしてどんなことを我々は心がければいいのかということ、移植医療の中に同じく身を置くものとしてやらせていただいたということです。

倫理委員会が果たすべき役割というのを考えますと、ついつい倫理というと、ブレーキをかけるような感じを受けるんですが、そういう強制的なブレーキではないものだというふうに私は理解いたしました。むしろ内臓されたエンジンブレーキで、常に我々が何かを意思決定していく際に、危険というものが回避される、そういうシステムが必要なのではないかと思っただけでやらせていただいたわけです。

移植医療の中の倫理ということ、我々がその委員会の中で討論させていただいたのは、死体の方については、ほとんどもう既にネットワークの中の問題なので、生体、先ほど来、いろいろありますが、生体移植についての問題ということで、提供の任意性、無償性、安全性というふうなことに関連するようなことをいろいろ議論させていただいたということです。

2003年に日本移植学会の倫理指針というのを改正いたしました。詳しくきょうは申し上げません。我々が直面している問題ということについては後ほど申し上げたいと思います。改正したときのポイントとしては、ドナーの方の権利の保護、あるいは擁護ということで、なんとといっても自発的な意思でなければいけない。単に親子だから、あるいは夫婦だからということで強制によって提供というものが決められるということは、現実にありますけれども、それはやはり容認できないことだろうと。

それで、できるだけ提供意思、自発的な意思ということで、提供の範囲をむしろ広くすることによって、直近の人たちにかかる圧力というものを回避しようというふうにしたわけでありまして。そのために、「親族」という言葉を用いました。これはいろいろ議論をしましたが、批判もありましたけれども、非常によく受け入れられた言葉であったかと、概念であったかなというふうに振り返っております。

さらに、その提供するということの自発性、無償性を確認する第三者といった存在が必要であるということ、これは現実にごくできていくかということとはともかくとして、こういうことを打ち出したということは、非常によかったことではないかなというふうに思っています。

これは、申し上げるほどのことではないんですが、我々、法律家以外の人間というのは、親族と言われてもわからないことがたくさんありまして、町野先生とか、あるいはほかの法律の先生方にいろいろお聞きしながらやってきたわけですが、同じ配偶者といっても、だれの配偶者かによって法律上の親族に当たる、当たらないというのはかなり違ってくるんですね。そうすると、現実の我々の実感で、親戚づき合いとか、そういう「近さ」というふうなことを考えたときに、本当にこの親族という言葉だけで割り切れないものがたくさんあるということは、もう我々自身がよく感じているものであります。

次に、「禁止条項」、これはかなり強いものでございまして、先ほど来、出ております移植コマーシャルリズムの中でも最もだめなものということで売買の禁止、あるいは中国で行われていたような受刑者・死刑者からの移植の禁止、これは禁止条項としてこれに違反した人は、会員資格を失う可能性があるというふうなことを学会として決

めたわけでありませう。

最近問題になっています、この「提供の無償性」ということについて、議論はかなり錯綜しているのかなど。特に、先進国の中での議論と、途上国での議論の間に、そもそも寄って立つところの違いがありまして、これまで無償でやってきた先進国では、少し有償にしてもいいんじゃないかというふうな意見が多かった。一方、有償でやっていた途上国については、いつまでもその有償性を認めてはいけないのではないかというふうな、そういうやっていることと反対なものがあります。

それでは、先進国の中でこれまで無償でやっていた、しかしドナーにはかなりの負担がかかる。その間、仕事を休まなきゃいけない、あるいは交通費とか何かいろいろかかる。その他、生活の問題もある。さらにはリスクというふうなものについてどうするんだと、これはやはり何らかの金銭的なものでそれを補償する、弁償するというふうなことが必要ではないかという議論があるわけです。しかし、慎重に行わなければいけないという議論も当然あるわけです。

一方、これまで野放しにされていまして途上国の売買をこのまま容認しているとそもそも安全性、感染症など、血液製剤のエイズと全く同じことが臓器のことも通じて世界全体に問題が行くわけでありまして、実際、先ほど小林先生の写真の中に出てきた人たちは、一時的に潤ったかに見えるんですが、あつと云う間に悪銭身につかずと言いますか、ほとんど役に立っていない、役に立っているのは、その間に立つブローカー、あるいは医者の一部の人たちというふうなことなわけですね。

さらに、ドナーの健康被害に対する制度が全くない、フォローもできていない。これは日本もそうなんですけれども、そういうことについての問題があるので、後ほど出てくるWHOの議論の中でも、私は参加していないんですけれども、伝え聞くとところによると、たくさんの変遷がありまして、今年の、本当は去年のWHOのジェネラルアセンブリーで承認される予定だったGuiding Principleも、いまだに承認されていなくて、今年の8月も危ないというふうな、そんなうわさのようなんですね。

それで、学会で決めた倫理指針に基づいて、例外的に各施設で承認した個別の申請というのが出てまいりました。私たちが担当したこの4年間で7件ございました。腎臓が2件、肝臓が5件でした。その理由というのは、ドナーの範囲というのは親戚づき合いということで実は親族だと思っていたら、そうじゃなかったということで、小さな村で同じ加藤というので、あそこは親族だとばかり思っていたら、何親等とかいうのが違うので民法上の親族ではないというふうなことになったことも含めてです。

それから、後は家族同然ということで、これは親族ではなくて、家族同然という理由で3件目。

結果的に指針の精神に合致するかどうかということで1番の方の3件は合致する、1件は合致しない、それから2番目の方も2件は合致する、1件は合致しないということで、そのほか医学的な妥当性でどうなのかということの申請もありましたけれども、このようなことが上ってまいりました。ああいう指針をつくってもっともっとたくさん出てくるんじゃないかと実は心配したわけなんです、結果としては非常に少なかったということです。

これは、2000年から2006年の生体の腎移植のドナーの関係です。これは学会の方のデータから引いてきたものですが、それは先ほどの何親等というふうなものに置きかえてみますと、右側の方になります。問題になります親族以外のところのパーセントを見てみますと、ここが学会が範囲を広げたことによって出てきた人たちの割合です。それが親族以外というか親族の中ですね。あの指針で広げたことによって、どれぐらい実際に広がっているかいうと、2%程度であるということです。

これが実際の関係を年ごとで見てもみますと、夫婦の間での移植はふえております。

しかしそれ以外のものでも親から子へというのは減少、少なくなってきた。これは腎臓ですね。ここにその他の非血縁というのがあります。これは実は万波移植であります。ここで指針の改正をしたものでありますが、それほどドラスティックな変化は起こっていないというふうな、医療の現場というのは、かなり冷静に対応しておられるというふうなことかと思えます。

一方、肝臓移植の方ではどうだろうか、歴史の長い腎臓移植に比べますと、肝臓移植は、田中先生たちが非常に精力的になさって、どんどん安全性を確認しながら広げていかれたわけですが、そこで学会の指針でいう、親族で広げた部分、そこに相当するのが約1.1%ということです。腎臓の1.9%とほぼかわらないということです。宇和島の問題が出たということで、厚労省の指示等もございまして、もう一度この指針というものが、現場ではどういうふうに使われているかということで、いろんな調査をいたしました。

第三者として役割を担っておられる方は、精神科医が一番多く、それから移植コーディネーター、それからその他という方々がおられますが、これはいろいろでして、内科医の人とかです。それなりに第三者ということ而努力はしているんですが、検討中、計画なしというところも依然としてありました。しかし、報道等で騒がれたこともありまして、その後慌ててといますか、一生懸命努力をしておられるのが現状です。

提供意思を文書で確認しているかというふうなことを聞きましたら、半々でして、これはやはりまずいのではないかということで、これも学会としてそのようにしましょうということを決めたわけです。

それから、親族であるかどうかということの確認というのは、ほぼ自己申告というのが多いんですけども、戸籍とか何かで確認しなきゃいけないんじゃないかというふうなことが万波移植に関連して出てきたわけです。そもそもHLAなどで親子兄弟は確認できるからいいとおっしゃるところもありますが、必ずしもそれだけでは十分ではないだろうということで、保険証、あるいは実際に学会としては、戸籍など本物のもので、ドキュメントで確認しましょうということになったわけです。

さらに、そもそも患者さんについても、その方がその人かどうかということをおまわすべてを確認しているわけでは、実はないということも背景にあります。

それで、この宇和島の問題を受けて、いろいろ部分的な小さな改正をしたわけですが、ここはご存じのところですので、ちょっと急がさせていただきます。

WHOは、先ほど申しましたように新ガイドラインというのをつくっていて、私も途中までの案しかここに書き入れておりませんので、その後、文言が大分変化しておりますので、後でまた小林先生あたりから、最新のものを教えていただきながらやっていかなきゃいけないかなと思います。先ほどお話ししたように南北問題が強く影を落としているというふうに思います。

先ほどもお話ししたんですが、実費弁償、休業補償なども、最終的には「禁止するものではない」、「奨励する」とは言わずに「禁止するものではない」ということで、必ずしもそれをやらなきゃいけないというふうには言っていない言葉にかわっているようです。

それから、後はドナーの保護というふうなことで、小林先生言われましたけれども、いろんな制度が必要であると。フォローアップの体制が整ってなきゃいけない。それは医療保険の中で費用は、日本は当然なんです、ほかのところはまだ医療保険の中に入っていないところもあると。ドナーについては、日本もそうかどうか、ちょっと微妙なところなんです。それから、傷害保険の制度というものも必要だということをおっしゃっていることは一歩前進かというふうに思います。

それから、ドナーの長期の評価システム、品質管理システムというような言葉を使っていますけれども、遡及、あるいは追跡ができる、そういう体制を各国レベル、国際レベル、両方で必要だということを提言しています。

ここで、私たち自身が感じたのは、やはりドナーの安全を確保するためには、三つの保険というものが連動しなきゃいけないだろうと。

一つは医療保険、今年、この安全管理料というのが学会の要望で認めていただいたんですが、しかし、私たちが思ったものとは少し違う内容になっているかなという感じがいたします。学会として要望したのは、専任の移植コーディネーターがいるということ、それから適格性判定委員会があり、ドナー専門外来というものがあるということをお我々としては、むしろ自分たちが必要だと思うということをお申し上げたんです。実際についたのは、学会の認定病院であるということ、学会のガイドラインに沿った移植であること、健康保険ってこういうものなのかもしれないけれども、この程度の表現で、コーディネーターとかなんかというのは、一切盛り込まれなかったんですね。学会としても、まだコーディネーターをしっかりと養成するシステムを持っていないので、やむを得ないというところはあるのかもしれませんが、日本の移植医療、あるいはその他の医療で決定的に欠けているのは、このコーディネーターという人たちの存在がまだ少ないということだと思えます。

2番目の傷害保険ですけれども、これは私たち造血移植の方で骨髄バンクを設立する際にできたものですが、それを血縁のドナーの間にも適用しているわけです。さらに骨髄だけではなく、末梢血幹細胞のドナーにも適応を広げております。そこで臓器移植にもということで、田中先生が理事長の時代にお願ひしまして、いろいろ交渉いたしました。その結果なんです、そもそも骨髄とかなんかの時には傷害というのは、針の跡ぐらいしか残らないんですが、臓器のときには、臓器提供そのものが傷害であると、傷害が起こることが前提のようなものに傷害保険というのはあり得ないんだというのが保険会社の一つの解釈でありまして、ここは大きな壁であります。

また、掛金と保険料というのを設定する際に、事故はどれぐらいあるかということについての正確な統計が必要なんです、残念ながら日本にはそのような統計が、臓器の世界ではまだ十分ございません。そこで、学会としては、今新しい体制でこのような制度をしっかりとつくっていかうということでおなされておられるということです。

今後の課題ですが、私自身振り返ってみまして、国内で脳死移植の進展が見られないということの状況そのものが最も非倫理的だというふうが一番感じました。それで学会の倫理指針の改正というふうなことでさらに議論をしていくことがたくさんあります。また、国際的にもWHOのガイドライン、あるいは先ほどのTTSなどが新しい考え方を出してきましたので、それに伴って我が国の倫理指針の見直し、あるいは法律などもそれに連動してかえていくべきものではないかというふうには感じました。

ちょっと雑駁な感じでございますが。

○田中 ありがとうございます。町野先生もおられますからちょっとお聞きしたいんですけど、夫婦間ですね、配偶者の場合、結婚してどれぐらいの期間だとアクセプトという形になるんですかね。

○町野 法律的には、結婚してその日からとしか言いようがないと思いますが。

○田中 例えば臓器移植するために結婚するという人もあり得るわけですね、その辺をどう考えたらいいんでしょう。

○町野 そういうのは無効の婚姻ですから、意味がないということになると思えます。

○田中 その無効の婚姻というのは、どうして証明するんですか。

○町野 いや、それは後から証明するしかないです。偽装結婚というのはかなりありますから、日本で国籍を取得するためとか、働くためとかいうのがかなりありますから。

○田中 何か、どこで読んだかわかりませんが、6ヶ月置くとか、そういうのを読んだ人いませんか。

○小林 フランスですか。

○猪股 フランスは、3割ほどが一緒に住んでいても結婚していないので、そういうルールを定めること自体がナンセンスというふうに言っています。

○小林 同居歴何年とか3ヶ月とかなかったですか。

○猪股 聞いたんですけども、それは意味がないという。

○田中 何かどこかで読んだような、こういう考え方もあるんだなど。

○小林 いや、田中先生言うように、何ヶ月というのを何かに書いてあったのを僕も読んだ覚えがあって。

○町野 婚姻関係になくとも認める立法例もあります。同姓のパートナーの間でも認めるところもあります。

○加藤 内縁関係というものの定義を今おっしゃっておられる、結婚ではなくて。ですから、その場合と、あともう一つは、婚姻じゃなくても、実際の子供は存在するとか、それから同居している期間がどれぐらい、そういう形の表現はあったかと思えますけれども。

○田中 現場では時々ありますよね。

○猪股 あります。

○田中 すぐ婚姻届けを出してきますから。先生は、どう扱っていますか。

○猪股 それはすぐというのは、さすがにうんとは言いませんけれども、そこそこ一緒にいますと言われたら、もう何とも言いようがないので、そのまま倫理委員会に出しています。それで大体認められています。

○田中 わかりました。

臨床研究倫理指針は今日の資料の中に入れてあります。パブリックコメントが6月30日で締め切りだったと思いますので、ぜひ読んでいただいて、コメントがあったら、厚労省に提出してください。

それでは阿曾沼先生、よろしくお願ひします。

○阿曾沼 私が与えられたのはドミノ肝移植の現状ということなんですが、肝移植の中でも割と特殊な分野になるんですが、病的臓器の移植というのが話題になっている昨今、この移植についてご理解していただくということでお話をさせていただきます。

まず、背景を理解する上において、知っていただかなきゃいけないのがFAPという、家族性アミロイドポリニューロパチーという病気なんですが、この病気を理解してもらわないといけない。

まず、遺伝性の疾患であって、患者発症に地域性があります。この異型トランスサイレチンというのが問題なんですが、そのほとんどが肝臓で産生されると。それが悪いことをするんですけども、難治性で肝移植が唯一の救命手段であります。ただ、早く移植をすれば病気の進行をとめることはできるけれども、一たん出た神経症状は軽快しないという特徴があります。

その異型タンパクは、アミロイドと呼ばれる重合体を形成し、さまざまな臓器に沈着して機能障害を起こします。

世界的に見ますと、スウェーデンとポルトガルと日本に多い病気です。そのほかの地域にもあるんですが、うちの猪股教授が前回スウェーデンを訪ねられ、ことしポル

トガルに行かれると思いますが、日本も多い国の一つであります。日本の中でも、ご存じのように長野と熊本に多い。それで、私たち熊本大学の人間が携わることが多い訳です。

FAPの患者さんの肝臓を使ってドミノ肝移植が行われることが多いんですけども、先ほど言いましたようにFAPの患者さんは、肝移植をしなければ助からないと。ただ、肝臓移植をするときに摘出されるこのFAP肝というのは、異型トランスサイレチンを産生する以外は、全く正常な機能を持った臓器であるため、新たな移植のグラフトとして使用することが可能であります。それで、ドミノ移植という概念が出たわけです。

そもそもFAPの患者さんの発病は一般的に20代から30代以降なので、ドミノ患者さんがアミロイドーシスを発症するには移植を受けた後10年以上はかかるのではないかというふうに予測されて、この移植が成り立ったというのがあります。もちろん、ドミノ移植は日本のようなドナー不足を解消する一助となり得ると。

このように一見しますと、全く正常の肝臓とかわらない肝臓であります。

これは、第1レシビエント、第2レシビエントですが、この方がFAPの患者さんでドナーからもらって、そしてその肝臓をもう一人の患者さん、この人がドミノ患者ということになります。

ご存じのように、日本の中では脳死の登録の方は709例おられるんですけども、脳死の移植をできた方は6.8%しかおられない。生体肝移植に移行した方もおられますが、待機中に亡くなった方もおられます。

世界でFAPの移植、またドミノ移植は割とやられていまして、先ほど出ましたポルトガル、それからスウェーデン、ドミノ移植が例えばポルトガルだと602例ほどもやられていて、これはワールドレジストリーからの引用なんですけれども、そのうち247例がドミノ移植を受けている。

フランスでは、半分以上がドミノ移植、スウェーデンはドミノ移植の割合は割合少ないですけども、107例のうち31例で行われている。日本はといいますと、この2006年の統計までですと、51例にFAPの患者さんの移植が行われて、そのうち28人にドミノ移植が行われた。

熊本大学で移植した人については、これまで8人です。ただ、うちの中でドミノ移植をしていない場合があります。それはこれまでトータル5例あります。つまりこれプラス5例のFAPの患者さんの肝臓を京都大学に持って行ってドミノ移植をしていただいています。

原則的には、当然FAPの患者さんに移植をすることがまず最初ですから、これに不利にならないにできるかと。これは省略しますが、安全な移植手術を行うことが我々の技術では可能となっております。

それから、もう一つはドミノ患者さんの安全性ということで、手術手技が複雑になるんですけども、安全にできるかということと、それからもう一つは、先ほど言いましたように、新たなアミロイドーシスの発症の危険性があるということです。

手術手技は、現在の技術では非常に安全にできるようになってはいますが、この問題のアミロイドーシスの発症ということに関しては、これを考えて患者さんの選択を制限しなきゃいけないということと、厳重なフォローが必要であるということがあります。

全世界的にレジストリーから見ると、569人の患者さんにドミノ移植がやられているんですけど、平均年齢は、54.3歳ということで、非常に高く60歳以上が29%、すなわちアミロイドーシスの発症という危険性を考えると、年齢の高い人にやるべきではないかという意見があるんです。

もう一つは、予後が悪いとされているマリグナンシーですね、がんの患者さんをドミノ移植の候補として主に考えるべきではないかという考えがあります。実際カリフォルニア大学での適用の基準というのは、2000年までは進行性肝癌だけをドミノ患者とした。ただ、2000年から少しゆるくして40歳以上のウイルス性肝硬変、ないしは再移植の方、ないしは60歳以上の患者さんに限るというふうな指針を出しています。

ただ、熊本大学においては、少し違いまして、もちろん末期肝疾患、肝癌の患者さんも入るんですが、原則的として脳死登録をしている方で、それから不適合はしない。もちろんインフォームドコンセントも十分した上で、年齢とか疾患を問わないというようなことでやっています。そのため、うちでやっているこれまでに8例の患者さんには、18歳の男性とか23歳の女性という方もおられます。原則的には、さっき言いましたように、脳死登録をしている患者さんの中から選択をしてドミノの患者さんとしています。

先ほど言いましたアミロイドシスの発症の危険性ということなのですが、これはさっき申しましたドミノ肝が異型のトランスサイレチンをつくるかどうか、それからそれが今度アミロイドとして沈着するかどうか。もう一つ進むとそれが神経症状が出現させるまで至るかということになるんですね。

幸いうちの8例の患者さんに関していえば、血液値を調べますと、その中に異型のトランスサイレチンは、これは割合で出していますけれども、出ていることは出ているんです。異型トランスサイレチンが血中にあらわれてくる。ただ、それがアミロイドをつくって、沈着するかということとよく沈着しやすい場所としていわれる十二指腸粘膜を調べてみる限り、亡くなった患者さん二人を除いてですけれども、今のところ沈着した人はいないし、神経症状を呈した人もいない。

ただ、あちこちの世界の報告を見ますと、アミロイドが沈着してきたとか、中には再移植を受けたという方もおられた。それから、日本でも、一番古い患者さんで神経症状が若干他覚的に、本人は分かっていないんだけど、他覚的に現れたという方がありますので、アミロイドシスは発症する危険性はあるし、当初の予測よりははや早いのではないかというふうに考えられます。

ただ、メリットも当然あるわけで、今申しました8名の患者さんで、がんで亡くなられた方は二人ありますけれども、残りの6名の方は元気に社会復帰しておられます。この方々は、言ってみれば、脳死の登録をしても、脳死ドナーが出なくて死が迫っているというような状況であったわけで、非常にメリットがあったんじゃないかと思えます。

6人の方にお話を聞くと、当然元気にされているので満足しているということなのですが、ただ、このFAPという病気について説明はしているんですけども、なかなか十分理解されていないという方もおられる。将来について不安がないかということも言われるんですが、全くないといえば嘘になるというふうに言っておられます。

まとめますと、全世界的に割とドミノ肝移植は行われているということで、日本において、これは世界においてもなんですが、ドナー不足が深刻な状況においては、ドナー不足を補う有効な手段であると。

ただ、先ほどから何度も繰り返しますが、アミロイドシスの発症の危険性がありますので、フォローが必要であり、なおかつ、もしそういう症状が出現した場合には、再移植も頭に入れた対策が必要であると考えます。以上です。

○田中           ありがとうございます。日本の非常に特殊な事情もあって、これは世界的にどうであるかという国際比較を提示していただきました。

一番の問題は、一体ドミノ移植を受けた最後の患者さんがいつ発症するか、この点

が結構大きいと思います。今の阿曾沼先生の報告では、ちょっと予測したより早いのではないかというようなデータが出ているということだと思います。

これは、最初にやったときに、京大の教授会で、ドミノ移植という言葉はドミノ倒しを連想するから良くないという話になって、それからもう一つ問題になったのは、なぜ取り出さないといけないような肝臓をまた植えるんだという話になり、全く教授の先生方が理解できなかったという、そういう経緯があって、これをメディアに説明するときは、ますます難しかったのですが。

これはこの研究で、次はどのような方向性を考えているんですか。

○猪股 一つは、発症が何例もあったので、世界的にこれがどういう時点でどう評価されているかということが大きいと思います。少なくともスウェーデンに行くと、じかにカロリンスカで聞いたところでは、皆さんはそれが出ても非常にポジティブに評価したいんだということにかわりはないと断言しています。みんな全く意に介していなかったということが現状で、それは非常に印象深かったことです。

数はポルトガルが一番多いので、逆にあれだけどうしてたくさんやらないといけなかなということと、それからその後どういう評価をしているのかなというのは、実際に今年調べてこようかなということは思います。

○田中 それとフォローの体制もちょっと調べてほしいんですが、どういうところをチェックしているのか。

○猪股 ええ、実際どうやっているのかなというのはちょっと調べます。スウェーデンは、日本と非常によくコンタクトをとっているの、日本と同じようなフォローの仕方をきちんとしているんですね。スウェーデンは非常にしっかりやっているという印象は持っています。

○田中 それともう一つの興味は、発症期間までに短い人が次の発症が短いのかどうかということも、できたら。

○猪股 ええ、それが一番興味のあることで、それは例えばFAPの発症率自体が全然日本とスウェーデンとは違うんですね。同じ遺伝子を持っていても、スウェーデンでは、発症率はものすごく低いんですが、日本はすごく高いんです。持っていたらほとんど発症する。それがなんでかというのが、何かあるんでしょうけれども、いろいろ言われているけどよくわからない。

FAPで同じように移植をされていい肝臓が入ったとしても、その後の心臓の変化とかも日本と向こうではまた全然違ったりということがあるので、そこら辺の環境の違いとか、もちろん人種の違いもあるんですが、そういうことが内科の先生方たちも非常に興味のあるところだし、僕らとしても移植の後のFAPの患者さんと、それからその肝臓をもらったドミノの患者さんと両方ともどうなるのかというのは、よく見ないといけないかなと思います。

○田中 FAPの家族、患者というのは、極めて隠しながら、非常に隠れた存在ですよね。結婚するときには、大体知っているんですか。

○猪股 いえ、そうかもしれんと思っている人もいるし、全く知らない人もいます。

○田中 マジョリティーは、やはり知らない。

○猪股 知らないです。

○田中 その辺は極めてシリアスな問題ですね。

○猪股 最近、韓国から一人来られて移植したんですけど、その人は韓国人で日本語ほとんどしゃべれないんですが、絶対韓国ではしたくない、知られたくないと。どうしても日本です。

○小林 二つもしやっていたら、少し何か考案に入れてほしいんですが、

少なくともスウェーデンのバックグラウンドと日本のバックグラウンドがFAP自身に対する移植の方法が違う、片や脳死で攻めてきているところと、片や生体肝で攻めてきたところの背景が違う。僕の興味というか、この国際的比較の中で重要な点は、この班での大きなマターにもなると思うんですが、言葉の使い方が非常に田中先生が難しいと言ったように、FAPの肝臓自身がディシーズというふうな、要するに病気の肝臓をエージェントの人に植えてあげるんだという考え方の国際的な感じからすると、結構有効に使えるじゃないかと、ポイと捨てちゃったらもったいないというふうな感じ方があると思うんです。

一つは、具体的に多分出てくると思うんですが、それをスピリットで二人に分けたということは、あるのかどうかという。

○猪股 あるようでした。

○小林 というのは、やはりもったいないという観点では、一人でも多く救いたいからFAPの肝臓をもっと有効に使おうという動きの趨勢だと思うんですね。もう一つは、今も論議になっているように、FAP自身は、ないしよに、これは化<sup>ン</sup>財団がエイズ財団にかわったように、こういう遺伝的な疾患に関しては、後世に遺伝子を残さないように、我々子供をつくらないようにしようというアメリカの運動があると思うんですが、そういう感じからすると、どうもどっちかと言うと、公表しないで内緒にというふうな趨勢があると思うんですね。その2点が、国情の違いからどういことが起こっているのかということになると、そのことを知っておかないと、日本ではできないから、じゃスウェーデンに行きましょうと、昔に立ち返ってしまうようなことが起こり得ないかどうかというふうなことがあるんですが、ちょっと2点、もし調べられたらお教え願えれば。

○猪股 例え、子供のうちに全員調べて、遺伝子診断してということは当然みんな考えるんですよ。日本は、それはまず一切していないですけど、スウェーデンでも聞いたんですけれども、やはり自分で判断できるまではしないということがありますね。基本的にはそれは同じなのかなと思ったけど、本当にそうなのかどうかちょっと。

○小林 アメリカでは自分たちの遺伝子は残さない運動をしようというのが、非常にアクティブに動いてきましたよね。日本では、先生言われたように、そんなこと言おうものなら、とんでもない話だということで、やはり国情によって、患者さんの動き自身も違うから、我々医療者もそういう観点でやはり見ておかないと、アメリカでこうだから、日本で違いができると、結局患者さんが移動して移植を受けるという状況ができ上がるような気がします。

○町野 今度の病気腎移植問題の後の改正ガイドラインは、病気腎の移植などは臨床研究の倫理指針に従うべきだとしましたが、FAPの肝臓移植もそうだと考えてよろしいのでしょうか。

○田中 これも全部かかわるんですね。臨床研究として、京大の場合も、熊本大学も、全部申請しています。

○町野 前から、そうですか、わかりました。

○田中 ええ、どういう患者さんを適用するとか、例えばさっき猪股先生が言っていたように、一番問題になったのは、どんな患者さんに適用するか、その順番はどうするか、トランスプラントサージャンのインテンションが入らないようにするにはどうするか、そういうことを含めて臨床研究としてやったので。

スピリットの問題は、僕もスピリットもやったんですけれども、二つの考え方があると思うんです。こういう肝臓をもらうから、よりホールの大きい肝臓をもらうアドバンテージをとる、だから、猪股先生の考え方もなるほどだなと思います。

僕らはよりたくさん利用しようじゃないかというのでスピリットという考え方、だから今の体制はホールですよ、全世界的に。

スピリットの方は、信州もスピリットでやったんでしょうか。

○阿曾沼 分割はしていますけれども。スピリットは。リユースです。

○小林 今言ったのは、対象がC型肝炎の患者さんですね、エキスパンションしているという、先生からご紹介いただいた。スピリットをすると、肝臓がエキスパンションするとき非常に高率にC型肝炎が悪化して、ファイブローシスが早くなると、だからホールごとスポンと入れた方がいいじゃないかというコンセプトがあって、そういう何か最新の医学的な知識がガイドラインの中に折り込んできちゃうものかなと。

○田中 小林先生のスピリットのファイブローシスをちょっと言うと、差がないということです。だから、C型肝炎のファイブローシスには差がない。

○猪股 スピリットはどうしても小さい方が、若い人がやると小さい人で割ると、そうすると、小さい方をあげる若い人というのは、ドミノの体制になりにくいというのがあります。

○小林 なるほどそういう意味だったんですか。

○田中 ありがとうございます。それでは、ここで10分休憩したいと思います。

(16時42分 休憩)

(16時55分 再開)

○田中 それでは次、再生医療の国際比較を、まず松山先生の方にお願いしたいと思います。

○松山 僭越でございます。先端医療振興財団の松山でございます。

本日、再生医療実現化プロジェクト(第Ⅱ期)の現状と今後ということでございますが、なかなか全体像をご説明することができませんので、私が今しています内容を簡単にご説明させていただくということにさせていただきます。

まず、再生医療、これが解決する現状医療の問題ということで、やはり夢がないと再生医療もなかなかお金が落ちてこないという現状もありますし、やはり患者様もお待ちしているということで、これら生活習慣病に起因する難治性疾患をなんとか治療しなきゃいけないと、このような考え方に基づきまして、幹細胞治療の再生医療と。

今ここに書かれている細胞を使って神経とか心筋とか骨とかをつくるのではなくて、いわゆるサイトカインセラピーではないかという形で揺り戻しが来ているという現状もございます。

一方で、iPS研究とかES細胞というのは、やはりそのサイトカインセラピーではなく、神経とか心筋に分化させようという方向に行っているんで、また再度揺り戻しが来るのかなと思いつつ仕事をさせていただいています。

これがよく厚労省のときから使わせていただいていたスライドなんですけど、我が国における再生医療研究の現住所といった形で、皮膚、ようやく日本でもジェイスが承認を受けました。米国、EUで承認済みでございます。

骨は、米国よりも比較的早く、日本がちょっと遅れていると。

軟骨では、米国、韓国は既に行われていますが、機能から考えると、広島大の越智先生が行われている再生軟骨が比較的いいものがございますので、これが日本では市場を席巻するものと思います。

角膜に関しましては、当初イタリアのグループが先行しておりましたが、我が国の

京都府大の木下先生、並びに東北大学の西田先生のグループが恐らく世界では最先端を走っています。

心筋に関しましては、米国等では既に細胞としてインジェクションするという方法で、いろいろ治療が行われていますが、なかなか治療効果が上がってこないという形で今、再考期に入っているという現実でございます。その理由が細胞を一たんはがしてシングルナイズして入れると、どうもセルダメージが大きくて生着が数パーセントしかないということが問題ではないかということが言われておりまして、シートとか組織工学という形での治療というのが今現在流されているという状況です。

脊髄・神経再生に関しましては、まだなかなか進んでいないんですが、ポルトガルでは鼻腔粘膜による神経、嗅粘膜の細胞を使った治療というものを目指すということが行われています。効く症例もあるんじゃないかと言われているんですが、今のところまだよくわからない状況です。

神経再生では、やはり京大の再生研のグループと慶応の岡野先生のグループがES等では結構走っていると。

海外で見ると、米国のジェロン社のオリゴデンドロサイトのES由来の再生ですが、結構進んでいましたが、5月14日にクリニカルホールドがFDAから下されまして、恐らく半年ぐらい止まるだろうと。彼が安全性のことが十分検証できていないからだと言っていますが、実はブッシュ政権のときにESを使ったものが走らないと言われていまして、恐らく半年間だけ止まって、大統領が変わったら走るんじゃないかというふうに今現在では、みんな思っています。

実は、そのES細胞を使ったクリニカルトライアルといいますのは、実は日本では既に行えるんです。臨床研究の指針では、ガイドラインがないんですが、治験の基準である1314号では、別にES細胞を使っちゃいけないという基準はなくて、実は臨床研究では使えないが、治験というレベルでは使えるんだという事実がございます。

一方で、やはり臨床研究をやらないと、安全性の高いものをなかなか治験に持っていけないと。最初に臨床研究をやってから治験をするべきじゃないかというご意見もありまして、今のところヒト幹細胞臨床研究の指針をES対応にできるように手当てをしていくという方向だと認識しています。

肝臓・膵臓、この部分は私、今させていただいているんですけども、体性幹細胞による幹細胞再生技術、米国、それから韓国が比較的先行していると認識しています。韓国は、特にESのバックグラウンドがありまして、かなり強敵というか、強いライバルであると。ここのところを何とかまだ出し抜くという形で我が国で膵臓と肝臓をつくっていかねばいけないと。

できれば世界の再生医療技術の3分の1は日本発、特許の数では9%から14%が我が国発だと言われておりますが、基本特許では数パーセント、3%程度と言われておりますので、なんとか特許等を押えて進めていくべきだと考えています。

再生医療における臨床研究の役割ですが、ここにヒト幹細胞臨床研究から、ここでもいいもの、ドーズとか決めたら治験とかに入っていくんだろうというふうに、石川さん帰っちゃったんですけど、行政によるサポートをお願いしようかと思っています。

実際、TRをやっている非常に苦労するのは、人材が非常に少なく、なかなかこういうものを全部統括できる人がいないということと、それから一人一人こういうのを雇っていると膨大な人件費がかかってどうしようもないということと、それから事業費ではないので、研究費なので4年後にはみんなクビにしないといけないので、彼らをどうするかということを見るとなかなか進まないということがあります。

これらがもうまくいったとして、実は出口が二つありまして、「物」としての臨床応用と「技術」としての臨床応用、これは米国等では、一つのINDという形に一本

化されています。日本では物としての臨床応用、いわゆる上質の医薬品医療機器として、治験のトラックでいくものと、それから技術として、これは先進医療の枠というトラック、この2本立てがあります。

若干高度医療の部分になって、これは第3項先進医療という形で3月31日付の通知で発出されて動き出しましたが、若干治験の方に足を突っ込んでいるのではないかと考えていますが、依然として物と技術として分けられているということです。

なんでこういうものができたのかって、非常に難しいんですが、やはり技術というもの、日本では、やはり要は仁術ということもございまして、余りお金に換算されないということもあったというのものもあるのかなと思っています。この辺ちょっとわかりません。

今現在私が田中先生などのご指導のもとさせていただいているのが、膵島肝臓再生研究プロジェクトでございまして、前半の脂肪組織由来幹細胞を用いた部分が私、膵外分泌細胞を用いた部分が神戸大の南先生が分担してされております。

今回は私の方だけのご説明ですが、膵島肝臓再生研究プロジェクトでこの三つをとりあえずスタートしまして、 $\beta$ 細胞や肝細胞への分化誘導を指向した幹細胞の分離法最適化、2番として脂肪組織由来幹細胞から肝細胞・膵 $\beta$ 細胞の再生技術の向上、可能であれば、*in vivo*でまずは機能してほしいと。

3番として、再生肝細胞・膵 $\beta$ 細胞の*in vivo*機能の検証をどうしていくかというこの三つを取り上げています。

最初の1番ですが、ADMP Cって新規の肝細胞を採りました。これは非常におもしろい細胞でございまして、Isl-1、Nkx2.5がポジティブの細胞でございまして。Isl-1というのは、実はCardiomyoblast, Hepatocyte, Pancreatic Beta cellsのプリカーサーにあるものでございまして、これを見た瞬間にもしかしたら行くんじゃないかと。

そのほかにも、Adipogenic differentiation, Osteogenic differentiation, 非常に効率がいい。そのほかおもしろいのは、この細胞、ちょっとEB化したものが右側二つ並べてありますが、nestin, Neurofilamentも出ていたり、slug, snailが出ているということで、神経提由来幹細胞のキャラクターを持っています。

本日ちょっとまだデータが出たばかりなのですが、実は、山中因子と言われているオクト3とか、Klf4、それからc-mycまで出ているということでございまして、非常に興味深い細胞が採れると。採ってきただけではなくて、若干メEDIUMとかにもいろいろ工夫をしています。

これがADMP C、脂肪組織由来幹細胞からのヘパトサイトの分化ですが、しっかりとアルブミンが、なかなかHep G2までキャッチアップしていない。一番左のこのオレンジのところは僕らが再生した肝臓なんです、アルブミンも出ている。グルタミンシンターゼ、CYP、CK18、それからウレアプロダクションがHep G2にキャッチアップしているということと、これはクラスターなんです、アルブミンが検出されます。PAS染色がしっかり出ていまして、グリコーゲンに蓄積があるということと、HFCのプロダクションもありますので、かなりきれいに出てくると。

これを慢肝モデル、CC1<sub>4</sub>の慢肝モデルに入れましたら、アルブミンが、これはCC1<sub>4</sub>で3カ月つくって落ちるんですが、ディファレンシエイトさせるとこのようにキャッチアップすると。ビリルビンも上がったものが落ちてきてキャッチアップすると。移植した後1週間のモデルなんで、今後4週間、8週間をやらないといけないという形で、今現在リバイスにかかっているわけです。これも将来的には、経門脈的に入れていくんだろうなというイメージを考えています。

次に、再生膵細胞でございまして、これは非常にトリッキーというか、6個のステ