

200832046A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療事業

腎臓移植の成績向上をめざした臨床データ解析を目的とした
症例登録と追跡制度の確立並びにドナー及びレシピエントの
安全性確保とQOL向上に関する研究

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 高 原 史 郎

平成 21 (2009) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療事業

腎臓移植の成績向上をめざした臨床データ解析を目的とした
症例登録と追跡制度の確立並びにドナー及びレシピエントの
安全性確保とQOL向上に関する研究

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 高 原 史 郎

平成 21 (2009) 年 3 月

目 次

総括研究報告書

腎臓移植の成績向上をめざした臨床データ解析を目的とした症例登録と追跡制度の確立並びにドナー及びレシピエントの安全性確保とQOL向上に関する研究

<研究代表者>

高原 史郎 大阪大学大学院医学系研究科 先端移植基盤医療学

<研究分担者>

鈴木 律朗 名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理・生物統計学

高橋 公太 新潟大学大学院医歯学総合研究科・医学部 泌尿器科

剣持 敬 国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター

湯沢 賢治 国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部移植医療研究室

杉谷 篤 藤田保健衛生大学医学部 臓器移植再生医学講座

北田 秀久 九州大学病院 腎疾患治療部

篠崎 尚史 東京歯科大学市川総合病院 角膜センター

渡井 至彦 名古屋第二赤十字病院 第二移植外科

八木澤 隆 自治医科大学 腎泌尿器外科学講座腎臓外科学部門

三重野牧子 自治医科大学情報センター 医学情報学

<研究協力者>

上本 伸二 京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科学

梅下 浩司 大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻看護実践開発科学

木内 哲也 名古屋大学大学院医学系研究科 内分泌・移植外科

菅原 寧彦 東京大学大学院 肝胆膵・人工臓器移植外科

武富 紹信 九州大学病院 第二外科

古川 博之 北海道大学大学院医学系研究科 置換外科再生医学講座

八木 孝仁 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・腫瘍外科学

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾病等予防・治療事業
総括研究報告書

腎臓移植の成績向上をめざした臨床データ解析を目的とした症例登録と追跡制度
の確立並びにドナー及びレシピエントの安全性確保とQOL向上に関する研究

研究代表者	高原 史郎	大阪大学大学院医学系研究科先端移植基盤医療学
研究分担者	鈴木 律朗	名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理・生物統計学
研究分担者	高橋 公太	新潟大学大学院医歯学総合研究科・医学部 泌尿器科
研究分担者	剣持 敬	国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター
研究分担者	湯沢 賢治	国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部移植医療研究室
研究分担者	杉谷 篤	藤田保健衛生大学医学部 臓器移植再生医学講座
研究分担者	北田 秀久	九州大学病院 腎疾患治療部
研究分担者	篠崎 尚史	東京歯科大学市川総合病院 角膜センター
研究分担者	渡井 至彦	名古屋第二赤十字病院 第二移植外科
研究分担者	八木澤 隆	自治医科大学 腎泌尿器外科学講座腎臓外科学部門
研究分担者	三重野牧子	自治医科大学情報センター 医学情報学
研究協力者	上本 伸二	京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科学
研究協力者	梅下 浩司	大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻看護実践開発科学
研究協力者	木内 哲也	名古屋大学大学院医学系研究科 内分泌・移植外科
研究協力者	菅原 寧彦	東京大学大学院 肝胆膵・人工臓器移植外科
研究協力者	武富 紹信	九州大学病院 第二外科
研究協力者	古川 博之	北海道大学大学院医学系研究科 置換外科再生医学講座
研究協力者	八木 孝仁	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・腫瘍外科学

研究要旨

臓器移植医療の発展のため、腎移植および肝移植の成績向上をめざした臨床データ解析を目的として、症例登録制度と追跡制度を確立することにより、ドナー及びレシピエントの安全性を確保し、両者のQOLを向上するための研究を開始した。

初年度は、国際的な臓器移植登録を調査し、我が国の従来の各臓器移植登録制度を見直した。電子媒体による腎移植登録システムを確立し、実際に稼働した。また、肝移植登録システムについての検討を開始し、登録システム製作に着手した。

A. 研究目的

臓器移植医療の発展のため、腎移植と肝移植について、全症例のドナー及びレシピエントの登録・追跡制度を確立する。この登録・追跡された臨床データを解析することにより、臓器移植の成績向上並びにドナー及びレシピエントの安全性を確保することとQOLを向上させること

を目的とする。

B. 研究方法

腎移植と肝移植について、全症例のドナー及びレシピエントの登録・追跡制度を確立するために、まず、2008年5月に発表された「イスタンブール宣言」を受けて①国際的に求められる臓器移植登録の

ありかたを、WHO、TTSの動きをもとに調査する。次いで、我が国の②従来の移植登録制度（造血幹細胞移植、全臓器移植、腎移植、肝移植）を見直す。また、臓器移植先進国であるアメリカのシステムを調査し③アメリカの臓器移植登録の表情を調査する。ここから本研究で日本が取り入れるべき点を解明する。

これらの調査研究により、本研究でめざす④新たな登録制度を検討した。最初に取りかかる腎移植登録では、レシピエントとドナーの登録項目を選定し、システムを構築する。また、肝移植登録では、レシピエントとドナーの登録項目を選定する。

最後に、⑤残された課題を検討し、次年度以降の本研究に引き継ぐ。

C. 研究結果

1. 国際的に求められる臓器移植登録のありかた

臓器移植が末期臓器不全の治療法として、世界的な広がりを見せた80年代に、生体移植において、特に発展途上国を中心とする臓器売買が問題となった。1887年5月4日から15日まで、スイスのジュネーブで開催された世界保健機関（WHO）総会（WHA）において、下記のResolutionが可決された。87年時点では、生体での営利的臓器提供を禁止することが主たる目的で、4年間のメンバー国による集中的な議論の結果、1991年のWHAで、9条からなる世界保健機関の移植ガイドライン（Guiding Principles for Transplantation: WHA42.5）が可決成立した。

このガイドラインにより臓器移植を法制化する動きに拍車がかかり、80年代後半から90年代には多くの国々で、臓器移植の法律が制定された。

しかし、糖尿病患者の世界的増加や高血圧による腎疾患など、臓器移植技術の普及と共に、適応患者数も激増し、慢性的なドナー不足が臓器売買や生体移植の増加に拍車をかけた。この事態を受けて

WHOでは2003年10月にスペイン政府の共催により、マドリッド会議を開催した。フィリピン等での臓器売買や、誘拐による臓器提供等、非合法的な移植医療が噂されているものの、実際のデータが無い中でどのように適正な移植医療を推進すべきかが4日間に渡り議論され、「マドリッド・レポート」が取りまとめられた。

04年5月のWHAにて、1991年 Guiding Principlesの改定が決定され、08年5月のWHO、Executive Board Meeting（執行理事会）に提唱された改革案に、08年秋に中国で開催された異種移植会議の取り纏めを追加した案が、09年1月の執行理事会で検討され、38カ国の共同Resolutionとして、09年5月のWHAで可決される見通しである。特に注目すべき点は、本案の制定に関して、国際移植学会（TTS）が多大な協力をを行い、4年間で中国との交渉、フィリピンや中東諸国との交渉を実施し、各国内の整備にも尽力し効果的な活動を行った事である。さらに、TTSでは2008年にイスタンブール・サミットを開催し、臓器売買と渡航移植に関する「イスタンブール宣言」を、WHOとの連携で発行した歴史的意義は大きい。

しかし、これらの流れは、自国での臓器提供の推進を、国を挙げて実施して、自給できる体制を相当な速度で実施する事が各国に課せられた事となり、「緊急性」を理由に一方的に患者を送り出したり、また、データとして効果的な自助努力が見られなかったりする場合、ドナーが増加傾向に無い国への国際的な圧力は、今後、一層増すことになる。

また、今回のガイドラインの精神として、生体臓器提供は推奨せず、死体からの臓器提供を主たる提供者とすべきとの文言が明文化された。更に生体臓器提供者に関しては、提供後の医学的なフォローを行うことが明記された。更に国際コード番号を統一化して、ドナー、レシピエントのレジストリーを実施することが明記されている。国際移植学会（TTS）で

は、WHO との協力により、国際コード化する際の用語の統一化に向けた委員会を立ち上げ検討に入っている。

本研究班において、生体臓器提供者、並びに移植後の患者登録を実施し、日本の実情に合った登録、レジストリー方法の検討を行い、世界に先駆けた登録方式を確立することで、TTS が開始するレジストリー制度にわが国の知見と、既に收拾している過去のデータを活かす事は重要である。

2. 従来の登録制度

造血幹細胞移植

1. 本邦における登録システムの歴史

造血幹細胞移植の領域では、1993 年より造血幹細胞移植の全国登録を行っている。小児科領域ではこれ以前より日本小児血液学会が移植登録を行っていたが、1993 年に骨髓移植研究会が成人領域の登録を紙の登録票を用いて開始した。当初は全移植データを収集していたが、同年に発足した日本骨髓バンク（骨髓移植推進財団）が非血縁者間骨髓移植のデータを、1999 年に発足した日本さい帯血バンクネットワークが非血縁者間臍帯血移植のデータを収集するため、マンパワー・リソース不足のため血縁者間移植および自家造血幹細胞移植のデータのみを学会が収集することになって行った。この間、骨髓移植研究会は1996年に日本造血細胞移植学会と学会になった。この段階で、成人領域・小児領域・非血縁骨髓移植・臍帯血移植の4つの登録機構が、それぞれの分野での移植登録を行う体制が成立した。

2. 移植登録一元化

紙ベースの登録票は年ごとに収集項目が増える方向で改訂され、それぞれの登録に特化した情報の収集が実施されるようになったが、一方で全体像の把握には支障を来すようになってきた。前記の4登録をまとめる形で日本造血細胞移植学会が毎年調査報告書を刊行してきたが、

移植件数全体の増加とともに集計や合同解析の労力が増大していた。移植施設にとっても、複数の登録機構に別々のデータを送る手間が問題となり、また紙ベースの調査票ではデータが施設に残らないため、施設としてのデータ利用に際してもデータの再送付の必要が生じるなどの煩雑さが指摘されるようになった。

これを解決するため、登録システムの電子化と一元化の必要性が2004年に提案され、同年より検討が始まった。これらを一元化するプログラムである TRUMP (transplant registry unified management program) を作成し、2006 年より造血細胞移植登録一元化がスタートした。

3. 移植登録システムの概要

患者個人名は最大の個人同定ツールである。このため施設では、個人名を用いてデータ入力を行うが、データ提出時には個人情報削除され暗号化されたファイルが自動的に生成される。セキュリティを重視して、各施設では Web に接続していないコンピュータで TRUMP を運用し、提出用ファイルは CD か USB メモリーに焼いて、データセンターに郵送する。データセンターでは、届いたファイルを暗号解除し、必要に応じて旧来の4登録機構にデータを供給するシステムにしている。これらは後方視的な疫学研究として、造血細胞移植学会の倫理委員会（弁護士など外部委員を含む）で承認されており、文科省の疫学指針を遵守したものである。

4. 移植登録の現状

2006 年度より TRUMP による電子登録を開始した。小児領域は2007 年度からである。表1に示すように、一元化以前は移植登録施設数は減少傾向にあり、成人では実際の移植件数は増えていたため、モチベーションの低下を反映している可能性があった。これが TRUMP による登録を開始して以降は上昇に転じており、登録

一元化の実があがっているものと考えられる。

登録症例数に関しても同様で、TRUMP による一元化の効果で、全国での造血細胞移植の登録捕捉率は増加していると考えられる。(表2)

5. 今後の展望

紙ベースで登録されていた時代のデータに関しては、順次 TRUMP 形式に変換して施設に返却している。施設ではこれを TRUMP に取り込んで、新しい症例と同様に追跡調査を行えるほか、施設としての集計が可能になる。成人血縁自家、小児血縁自家、骨髄バンク分に関しては返却を終えており、臍帯血バンク分について今後は同様の変換と返却を行う予定である。これが終了した時点で、本邦の造血細胞移植登録の一元化は名実ともに達成されると言える。

TRUMP に関しては、今後施設での利便性を上げる方向で機能の付加をする予定である。現在は CSV 形式などでデータを出力する使用となっているが、症例の管理機能や簡単な統計機能などを付加し、データベースプログラムとして施設の標準で使用できるようにする。現場の医師との親和度を上げることは、登録率向上にも寄与すると考えられる。

6. 国際連携

世界では、米国の CIBMTR (center for international blood and marrow transplantation research) および、欧州の EBMT (European group of blood and marrow transplantation) が造血細胞移植の登録を行っている。アジアとしては APBMT (Asia-pacific blood and marrow transplantation group) が今後、造血細胞移植のデータ収集を行うが、これは日本の登録システムをベースにした方法になる予定である。これら 3 組織合同で、World-wide network of blood and marrow transplantation (WBMT) という NGO が立ちあがっている。これらの機構との連携

も、今後の日本の造血細胞移植登録が果たさねばならない課題である。

全臓器の概略

わが国の臓器移植の臨床は、それぞれの臓器ごとに開始時期や歴史、背景が異なっていたため、全臓器移植症例の登録は必ずしも一括して行われていなかった。しかしながら、各臓器移植担当の学会や研究会レベルでは、詳細な登録がなされてきた。日本移植学会では全臓器移植登録を重要な事業として位置づけ、2005年9月に日本における臓器移植登録事業の実施(腎臓・肝臓・心臓・膵臓・膵島・肺臓・小腸)の研究計画書を作成し、以後この研究計画に基づき全臓器移植登録事業を進めている。研究データの収集方法は一次登録とベースライン調査(二次登録)にて行う。一次登録:各施設の臓器移植実施後、登録用の規定の書式に記入または入力し、各研究会の登録事務局へ送信し登録を行う。施設内あるいは登録事務局において、連結可能匿名化を行う。ベースライン調査(二次登録):一次登録情報をもとに登録事務局にて、各施設の登録症例に関する二次登録用の調査票を発行・配布し、各施設より回収し登録する。登録方法は腎移植、肝移植に関しては、他に詳細に報告する。心臓移植は一次登録、ベースライン調査、追跡調査ともに各施設の担当医師が「ISHLT Thoracic Transplant Recipient Registration Form」に記入し、登録事務局に提出する。膵臓移植では各施設の担当医師が「膵臓移植登録票」に記入し、登録事務局に提出する。事務局はミネソタ大学のInternational Pancreas Transplant Registry (IPTR) にデータを送付する。膵島移植では各施設の担当医師が「膵島移植レシピエントデータシート」に記入し、登録事務局に提出する。事務局はギッセン大学のIslet Transplant Registry (ITR) にデータを送付する。肺移植、小腸移植も同様に各施設の担当医師が、登録事務局に登録票

を記入、提出する。追跡調査は一次登録情報および二次登録情報（ベースラインデータ）をもとに登録事務局にて、各施設の登録症例に関する追跡調査用の調査票を発行・配布する。施設の担当医師が、登録症例ごとに医療機関の保有する診療録等の既存資料等から患者情報を収集し、登録事務局へ提出する。

本研究計画書は2009年1月に最終改正され、腎移植、肝移植のみならず全臓器移植登録に対応可能となった。現状では、各臓器移植担当の学会や研究会において集計、解析された臨床データは日本移植学会登録委員会の事業として、年に1回の日本移植学会機関紙「移植」に掲載されている。さらに現在日本移植学会登録委員会では、社会への移植医療の公開、世界へのわが国の移植成績の公開などが、わが国の移植医療の成績向上、移植医療の透明化の上で重要と考え、移植集計・解析データの使用の規定の作成を行った後、全臓器移植データの一括解析と英文論文文化による Japanese Transplant Registry を移植学会内に実現化し、広く国民や世界への正しい情報公開をする方向で進めている。

腎移植

これまで、腎移植の症例登録および追跡調査はレシピエントのみを対象として行われてきた。

まず第1段階として、腎移植が行われると随時各移植施設から「腎移植実施報告用紙」がFAXにて腎移植登録センターに送られる。この「腎移植実施報告用紙」はA4用紙1枚の調査票であり、移植日・移植施設・生体腎献腎の別・レシピエント姓名のイニシャル・レシピエント性別および年齢・移植回数が記載される。

この情報をもとに、登録センターではID番号を付与し、調査の第2段階として毎年、各施設を対象に当該年に施行された腎移植の症例数調査を行う。これは第1段階でのFAXでの登録に漏れが無いことを確認するための調査であり、翌年1

月には当該年における年間症例数がほぼ確定する。

こうして確定した症例に対してさらなる詳細情報を調査するために、翌年2~3月にかけて第3段階としての「腎移植登録票」を発行した。当該年に移植を施行した施設向けに、一症例についてA3用紙1枚を郵送する。年間症例数の多い施設に対しては、送付する紙の量は100枚近くに及ぶこともあった。登録票の内容は、実施報告用紙の内容に加える形で、レシピエントおよびドナーの人種、血液型、HLA型、各種感染症検査の結果、レシピエントの原疾患や透析期間、透析療法の種類、特記すべき移植前合併症、導入時2週間で用いられた免疫抑制剤の種類等が挙げられる。さらに、生体ドナーの場合にはレシピエントとの関係、献腎ドナーの場合にはドナー死因や灌流方法、阻血時間等が加わった。「腎移植登録票」の返送締め切りを5月上旬とし、登録センターに郵送で返送されてきた調査票を、入力担当者が一症例ずつ登録センターのコンピュータのデータベースに順に手入力していった。ここでは、入力ミスを防ぐために、二人の入力担当者が独立にデータベースに入力するダブルエントリーの方法をとっている。回収された調査票の内容が入力され、蓄積された段階で両者を比較するためのプログラムをコンピュータ上で走らせ、データチェックを行う。両者の不整合がなくなるまでチェックと修正を続けたのちに、データ固定に至る。なお、この段階でたとえば透析開始日が移植日より後である等、施設側の明らかな記載ミスが見つかった場合や判読不明文字があった場合など調査票記載内容に不明な点が出てきたときは、各施設に問い合わせ順次修正を行う。このようにデータをクリーニングして整理したのちに、集計解析がなされた。毎年秋に行われる日本移植学会では中間集計を発表し、年末になってやっと最終集計結果が報告される状態であった。

次に、登録された症例に対する経過追

跡調査について述べる。調査としては第4段階の調査にあたるが、調査年の前々年の年末までに移植をうけて登録されているレシピエントが調査対象となる。過去の経過追跡調査にて死亡の報告、あるいは追跡不能の報告があった症例は除外する。これまでは約3年に一度8月に調査票の郵送による調査が行われてきた。

「腎移植経過追跡調査用紙」はA4用紙1枚の調査票であり、レシピエントの生存に関する転帰、死亡していればその理由、移植臓器に関する転帰、廃絶していればその理由、免疫抑制剤の使用状況、移植後合併症についての項目が含まれる。レシピエントが移植施設から転院していれば、その転院先まで調査票を送付して記入をお願いしている。2006年の経過追跡調査の対象は13,028症例であった。年間症例数の多い施設は経過追跡調査の対象となる患者数も多く、通常の郵便ではなく宅配便を利用することもあるほどの紙の量である。郵送返送の手順は「腎移植登録票」の時に行った手順とほぼ同様であり、ダブルエントリーによる入力や度重なるデータチェックの後に、集計解析がなされた。たとえば2006年経過追跡調査では10,655症例の返送があったため、二人の入力担当者は10,655枚ずつ、紙の調査票からデータベースにデータ入力を行ったことになる。最終解析結果の提示は、調査の翌年以降になっていた。

腎移植症例数が年間千例を超えるようになった現在、手入力やデータチェックのためのマンパワーにも限界がきている。このプロセスにおいて省力化が進めば、集計解析結果をより迅速に提示し、結果を還元していくことが可能になると考えられる。また、これまでの調査で返送され、毎年相当のペースで蓄積されてきた紙の調査票の保管についても懸案事項となっていた。このことについては昨年度、過去の調査で返送されてデータ入力済みとなった調査票について、1枚ずつスキャナーで取り込み画像ファイルとして保存する作業が試みられた。以上のように、

紙媒体のシステムは現況を鑑みると課題は多く、システムそのものを改善すべき時期にきていた。

肝移植

日本肝移植研究会は、1992年に肝移植症例の登録を開始した。当初は、レシピエント・ドナー合わせて25項目(表3)からなる登録用紙を年1回各施設に送付・回収する方法により登録業務を行った。

その後、よりリアルタイムでの移植症例の把握を目差して、2001年に登録法の改定を行った。即ち10項目(表3の*印)のみよりなる一次登録用紙(「肝移植実施報告用紙」)を予め各移植施設に配布しておき、移植当日または翌日にこれに記入し事務局宛FAXしてもらうこととした。そして、このデータをもとに、年1回各施設に追加調査/予後調査用紙(表3の残り15項目)を送付・回収することにより、レシピエント及びドナーについてデータの追加を行い、また、予後の把握を行ってきた。

登録内容の公開は、1998年に「肝臓」誌上に「肝移植症例登録報告」と題する論文¹⁾を発表することにより開始した。それ以後は「移植」誌に舞台を移し、2000年、2002年、そして2003年以降は毎年集計結果を報告してきた²⁻⁹⁾。なお、最初の2報¹⁻²⁾は海外で移植を受けた邦人も含めて集計したが、2002年以降の報告³⁻⁹⁾は本邦で行われた肝移植のみについての集計である。

3. アメリカの臓器移植登録の実情 —日本が学ぶべき点—

米国では、Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR)と呼ばれる、腎・肝・膵・小腸・心・肺を網羅した臓器移植に関するあらゆる臨床的かつ科学的統計を扱う国家規模のデータベースが活動している。わずか20年あまり前の1987年に設立されたこの登録システムは、臓器提供・摘出や移植待機状況に始

まり、移植患者の治療成績に至るあらゆる情報を扱っており、治療成績を向上させるためのデータ分析によって、科学的で健全な移植医療の政策立案を支援し、移植施設や臓器幹旋組織(OPO)の活動を分析評価し、さらには重要な研究を促進する責務を負っている。

SRTRは、政府の健康資源・事業管理局(HRSA)の監督と出資の元に、大規模な疫学プロジェクトに実績をもつミシガン大学とその研究機関(Arbor Research Collaborative for Health)によって管理されており、頂点に立つ技術助言委員会が、臨床的科学的データに影響を与える諸問題について、SRTRの職員(専任のみで約40人)と臓器幹旋・移植ネットワーク(OPTN)方針監督委員会等の種々のOPTN委員会・作業部会に助言を与えている。SRTRの活動目的は、米国における臓器移植の現状を評価し続けることにあり、データの厳格かつ科学的な分析の企画と実行だけでなく、それを移植医療の現場、すなわち1) 移植医療関係者とその政策立案者、2) 患者とその家族、3) 公衆衛生・生物統計・移植領域の研究者、に還元している。

たとえば、臓器移植医療とその対象となる各臓器不全に関して、誰もが入手・利用できるさまざまな角度からの国家規模の年次報告や、移植施設とOPOの施設別統計(半年毎に更新)ばかりでなく、患者自身が自己の病状をもとに移植待機期間中や移植後の予後を推定できるプログラム(Risk-Adjustment Models)を常時公開するなど、その活動内容は多様で、常に進化し拡大している。同時に、分析方法の公開、目的に応じたデータの提供、膨大な出版物情報・スライド資料の提供、さらに非専門家向けの詳細な説明など、あらゆる透明性の確保に向けた努力がなされている。

こうしたSRTRの活動を支えるデータは、OPTNを通じて全国の医療施設やOPOから集められる。移植施設とOPOには、専門的処理を含む膨大なデータの報告が義務

づけられているが、この報告作業自体が高レベルの専門性を要求されるものであるにもかかわらず、情報の透明性に関する各施設の倫理意識と自律性・向上心がこれを支えている。すなわち、米国の臓器移植システムは、国民、SRTR、OPTN、HRSAと臓器移植助言委員会(ACOT)等あらゆる関係者間の透明性と合意と協力で維持されている。

米国の方法論から学ぶべき大きな教訓は、すなわち、臓器移植医療とは医学的のみならず倫理的にも社会的にも常に進化と向上と監視を要求される未完成の医療である、という認識である。その意味で、臓器移植登録制度はその未完性を常に補完する不断の作業といえることができる。こうした作業には、高い倫理意識と職業意識をもった独立した専門家集団としての科学的登録組織の設立と運営が必要である。さらに米国の試みから学ぶべき登録事業の必要条件は、1) 資金提供と監督を含めた行政の継続的関与、2) 真の専門家集団による継続的で密な監視・助言体制、3) 臓器移植ネットワークと各地域の支部による不断の自律・監視体制、4) 移植施設と臓器提供施設の高い職業意識、加えて5) あらゆるレベルでの協力体制と倫理性・透明性の意識とその維持、である。これらを支える継続的な教育・啓蒙を維持する人的・物的資源を確保することも重要である。

一方、生体臓器ドナーの追跡についてはどうであろうか？ 米国では、ニューヨークにおける2002年の生体肝ドナー死亡事故(直接的背景は食中毒)の後、同年に「生体部分肝提供における質的改善に関するニューヨーク市委員会報告書」[http://www.health.state.ny.us/nysdoh/liver_donation/pdf/liver_donor_report_web.pdf]が出され、'informed choice'やドナー保護及びケアの重要性に加えて、長期に渡る医学的・心理社会的追跡が提唱された。しかしながら、実際の登録制度の整備は遅れており、ドナー死亡事故の実数すら公式に把握されて

おらず、SRTRにおいてすら生体ドナーに関する情報は限られている。

米国の生体ドナー依存度は、腎移植では我が国の約50%(人口比実数では米国が4倍)、肝移植では我が国の約5%(人口比でも3分の1以下)と限られており、その必要性に関する認識にも社会感情にも隔たりがある。残念ながら、生体臓器移植において我が国は世界の先駆的役割を果たしており、生体ドナーに対する責任と透明性に関する国内外の要求は極めて高い。生体ドナーの科学的で厳格な医学的・社会的登録追跡制度、すなわち Scientific Registry of Living Organ Donors を整備し、継続的分析に基づいてその情報を社会と医療界に還元していくことは、我が国の移植医療界と研究者、さらに行政の大きな、避けられない責務である。

4. 新たな登録制度

腎移植 レシピエント項目

これまでわが国の全ての腎移植レシピエントは、日本臨床腎移植学会と日本移植学会が合同で腎移植臨床登録委員会を組織し集計されてきた。レシピエントの登録項目、追跡項目を決定する際に重要視したことは、1) 現在までの膨大なわが国の腎移植レシピエントのデータとの互換性、整合性を保持すること、2) 従来の項目にはないが、現在腎移植の臨床重要と思われる項目は追加すること、3) 詳細になりすぎて入力が煩雑にならないことである。これらの原則から、従来の登録項目、追跡項目を検討し、項目を決定した。尚、項目の決定までには数回の委員会およびメールでの持ち回り委員会での検討を行った。

腎移植登録票では、基本項目については従来の項目をすべて採用した。組織適合/感染症については、現在多くの施設で、HLAはDNA typingで施行されており、HLA DRでは2桁と同時に4桁の項目を必須項目として追加した。術前[R]1では、原疾患がわかりにくいという指摘が多く

あげられ、検討したが、現在、日本腎臓学会、日本透析医学会、日本移植学会で、腎疾患の病名コード統一化がなされている途中であり、互換性を考慮し、現状では従来の項目を採用した。術前[R]2では、現在既存抗体陽性レシピエントへの移植が適応されており、リンパ球クロスマッチ検査に、フローサイトメトリー法を、またflow PRAおよびドナー特異的抗体についても必須項目として追加した。手術の項目は、従来はほとんど項目を設けていなかったが、任意項目として出血量、輸血の有無、移植腎重量、合併症の項目を追加した。術後[R]では、mTOR阻害剤や抗体製剤など、現在臨床導入されている新たな免疫抑制剤の項目を追加した。

追跡調査では、患者予後については従来と全く同じ項目とした。移植腎予後では従来は腎機能についての項目は無かったが、必須項目として血清Cr値、尿中蛋白の有無を、任意項目としてシスタチンCを新たに設けた。免疫抑制剤では、腎移植登録票と同様に、mTOR阻害剤や抗体製剤などを追加した。合併症等1では、移植後に発症した高血圧、糖尿病の項目を追加した。合併症等2ではサイトメガロウイルス抗原血症、サイトメガロウイルス感染症、PTLD、PC肺炎を追加した。詳細については腎移植電子登録入力マニュアル JARTRE(添付資料)を参照されたい。

腎移植 ドナー項目

我が国では、これまで腎移植ドナーの登録、追跡調査は行われていなかった。生体腎移植ドナーについては、①宇和島で臓器売買事件が発生したこと、②イスタンブール宣言でドナー保護、人権擁護の観点から海外渡航移植の禁止が明記されたことにより我が国でもドナー登録の実現が急務であった。しかし、献腎ドナーは日本臓器移植ネットワークで提供前情報が管理され、生体腎ドナーはほとんどの移植施設で提供後状況の定期的検査はされておらず、海外でも長期フォロー

は不可能に近いという現実問題があった。したがって、ドナーの登録項目、追跡項目を決定する際に重視したことは、1) 生体腎ドナー、献腎ドナーに共通する項目として基本事項、組織適合性・感染症検査をレシピエント項目と併記する、2) 生体腎ドナーと献腎ドナーに分けて、それぞれの必須項目と任意項目を選定する、3) 生体腎ドナーについては、詳細になりすぎて欠落データが増えるよりも、長期にわたり生死が確認できる項目に限定する、ということであった。なお、項目の決定までには数回の委員会、およびメールでの持ち回り委員会で検討を重ねた。

腎移植登録票(添付資料 腎移植電子登録入力マニュアル参照)の初回(移植時)登録項目として、

(1) 基本事項は、症例番号、生年月日、人種、年齢、性別、摘出年月日、施設内カルテ番号を必須項目とし、(2) 組織適合/感染症は、血液型、Rh、HLA と HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、ATLA 抗体、CMV 抗体、TPHA 抗体を必須項目として、レシピエント項目と一致させた。(5) 術前[D] (生体腎) 1として、レシピエントとの関係、身長、体重、血圧、喫煙歴、既往歴を必須項目とした。(6) 術前[D] (生体腎) 2として、血清 Cr を必須項目としたが、他の血液検査、尿検査、詳細な腎機能、動脈硬化、画像検査、心機能、癌検診は任意項目とした。(7) 術前[D] (献腎)として、ネットワークの摘出記録から判明する項目に沿って、提供病院、摘出病院、死因、心停止前カニューレション、死体内灌流、心停止時刻、体内灌流開始時間、心臓マッサージ、温阻血時間、灌流液、保存方法、保存液を必須項目とし、身長、体重、血圧、喫煙歴、感染症、既往歴を任意項目とした。また、臓器移植ネットワーク番号を任意で付記し、必要に応じて照会ができるように工夫した。(8) 手術 (生体腎)として、摘出腎の左右、手術合併症の有無、術後在院日数を必須項目、手術方法、手術時間、温阻血時間、出血量、

輸血の有無、摘出腎重量などは施設間の相違に考慮して任意項目とした。また、記載しやすいように、レシピエント項目と横並びに項目を配置した。

生体腎ドナーの追跡調査に関しては、移植施設に追跡調査の責任を持ってもらうことにして1年ごとに、生死、社会復帰状況に加え、詳細な腎機能、検査結果、脳血管障害、心疾患、糖尿病、高血圧などの発症の有無、さらには悪性腫瘍の有無も調べたいという意見があったが、国際的にはイスタンブール会議で最小限の4項目のみを追跡可能としたこと、日本でも多くの脱落例がでてしまうという判断で必須項目は限定することになった。具体的には、問診、あるいは基本的な検査で記入できるような項目、すなわち①生存・死亡・不明のいずれか、②次回の追跡調査が可能かどうか、③移植前に比べて精神的、身体的な社会復帰状況、④血清 Cr と尿蛋白、透析の有無でみる腎機能、⑤血圧、⑥高血圧の有無を必須項目で尋ねることにした。シスタチンC、身長、体重、喫煙歴、また疾患として糖尿病、高脂血症、脳血管障害、心疾患、肝疾患、悪性腫瘍の有無、および詳細な血液検査、尿検査、腎機能、動脈硬化、癌検診の結果を任意項目として記載してもらうように作成した。

腎移植 システム

イスタンブール宣言を受けて、ドナーも登録することが求められ、生涯にわたって追跡されなければならないこととなった。腎移植登録システムとして最も大きな変更はここにある。

更に、新たな登録システムに求められるものの第1は、電子化・簡素化である。従来の紙に記入し、手計算での集積し、統計解析するという旧態依然としたシステムからの脱却が必要である。また、第2は、迅速・詳細な統計の公表である。臓器移植成績を、web 上で迅速に公表することが求められている。

これらの要求を満たすためには、シス

テムとして、1) ドナーも登録する。2) 電子媒体によるデータの収集として媒体は USB メモリーを用いる。3) 毎年追跡調査を行うことである。

これらの変更によるメリットは数多く考えられる。施設としては、1) 入力の手間を削減、2) 入力ミスの減少(入力チェック機能)、3) 実施ごとに入力可能(仮登録用 USB メモリー)、4) 施設ごとの全症例データを返却し、解析可能、という点である。

また、日本移植学会としては、1) 詳細なデータの収集(必須項目、任意項目)、2) 詳細な統計解析データの迅速な公表、という点である。

これを満たす腎移植登録システムを開発し、登録実施へ移行するスケジュールを検討したところ、次の様になった。

2008年1月～

・実施登録(レシピエントのみ)は FAX

2008年12月まで

・各施設の倫理委員会でドナー登録の認可

2009年1月～

・実施登録(レシピエントとドナー)は FAX(新用紙)

2009年2月

・2008年の症例(レシピエントのみ)の詳細登録
・2007年末までの全症例(レシピエント)の追跡調査を「USBメモリー」を用いて行う

2010年2月

・2009年の症例(レシピエントとドナー)の詳細登録
・2008年末までの全症例(レシピエント)の追跡調査
・2008年1年分ドナーの追跡調査を「USBメモリー」を用いて行う

実際の腎移植システムは、「JARTRE」(Japan Renal Transplantation Registry)と称し、USBメモリーに格納され配布され、データを入力して回収されることとした。



JARTREは、Windows(XP、Vista)のみに対応したもので、Macには対応していない。本システムの Back up は不可能で、PC本体に copy できない。セキュリティを確保するために、暗号化して収納されており、pass wards を入力しなければデータを見ることはできない。

JARTREは毎年3月頃に配布され、5月頃に回収されるが、移植時に随時入力可能とするために、**仮登録用の JARTRE** も作られ、希望施設に配布された。入力画面は本登録用と全く同じで、データの移行は、移植日と仮登録番号を参照して行うこととした。

JARTRE についての説明

実際のソフトウェアについて画面を用いて解説する。

入力開始画面



JARTRE を始動すると、本画面が現れて、入力や施設情報、pass wards の設定が出来る。

移植情報一覧画面

入力を開始すると現れる画面で、これより登録患者を選択し、詳細な情報や追跡情報を入力する。

腎移植登録票

本画面を最初に入力し、以下、組織適合性、感染症、術前状態（レシピエント、ドナー）移植手術の詳細、免疫抑制剤など、順次入力することになる。

腎移植登録経過追跡調査票（レシピエント）

登録されたレシピエントの追跡調査の画面で、生存、死亡を入力した後、移植腎予後、免疫抑制剤、合併症などを入力する。

腎移植登録経過追跡調査票（ドナー）

ドナーの追跡調査の画面で、生存、死亡を入力した後、社会復帰状況、腎機能、身長、体重、血圧、疾患の有無、血液尿検査所見を入力する。

肝移植

日本肝移植研究会は、1992年に上述した登録制度を開始した後、常に登録項目の拡充による内容の充実を図ってきた。会長の依頼により幹事会が項目拡充案の策定を行ったが、各施設の業務の大幅な増大を来すことから、なかなか実際の施行には至らなかった。

そこで、日本肝移植研究会は、2007年に登録委員会を立ち上げ、項目拡充案の再検討に着手した。同委員会においては、腎移植の登録制度の改訂を参考として検討を進めていたが、本厚生労働科学研究を契機に作業を加速させた。2009年3月までに登録項目の決定に至ったので、その内容を表4に示す。なお、登録項目には必須入力項目と随意入力項目があるが、その詳細は省略する。今後も腎移植の登録制度を参考として実施手順を進めてゆく予定である。

5. 残された課題

平成20年度は、腎移植に関してドナーとレシピエント両者の登録データを検討し、フラッシュメモリーを用いて匿名化した登録システムを構築し、登録ソフトウェアを含んだフラッシュメモリーを各施設に配布した。これにより、平成

20年1月から12月の腎臓移植症例を集計し、解析することが可能となった。肝移植に関しては、症例の登録すべきデータを選定し、登録システムの検討を開始した。これらの結果をふまえて、次年度以降に残された課題は以下の通りである。

平成21年度には、腎移植では、日本腎移植臨床研究会と日本移植学会の腎移植臨床登録委員会により平成19年末までに登録された全臨床データから、各施設のデータをフラッシュメモリーに入力された状態で各施設に再配布する。この際、このメモリーに解析用のソフトウェアを組み込む。これを用いて各施設で前年までに登録されたデータがフィードバックされ、各施設で臨床データの解析が可能になる。更に、平成21年1月から12月の腎臓移植症例を集計し、解析する。肝移植では、腎移植と同様の登録システムを稼働させる。

平成22年度には、腎移植では、献腎移植の症例登録と追跡調査は日本臓器移植ネットワークが独自に行ってきたが、本研究に対する日本臓器移植ネットワークの協力が得られた場合は、これを本研究で採用したフラッシュメモリーでの登録に統合する。献腎移植では、移植直後、1ヶ月後、3ヶ月後、11ヶ月後、その後毎年と追跡調査がされているが、本研究の腎臓移植症例登録・追跡システムと多くの部分で重複する。しかし、献腎という性格上、特殊な期間での追跡が必要で、また、左右の腎臓の移植後の経過追跡などを相互に比較する必要性があり、この献腎移植としての特殊性を取り入れ、更に日本臓器移植ネットワークと相互データ利用のシステムを構築する必要がある。平成22年度は、このシステムを構築し、腎臓移植の症例登録・追跡システムが完全に一元化する作業を行う。更に、平成22年1月から12月の腎臓移植症例を平成23年3月末までに集計し、解析する。肝移植では、登録システムに、各施設で既に前年までに登録されている

症例の基礎データを含んでフィードバックされることになり、各施設で独自に詳細な臨床データの解析が行うことができるようにする。

D. 考察

これまで我が国の腎移植症例は、日本腎移植臨床研究会（現 日本臨床腎移植学会）と日本移植学会が共同で腎移植臨床登録委員会を組織し、レシピエントのみを集計、統計解析し、報告されてきた。ドナーについては、分担研究者、湯沢賢治が腹腔鏡下腎摘出術について厚生労働科学研究費補助金による全国集計を行ったのみである。他方、献腎移植レシピエントについて日本臓器移植ネットワークが独自に登録と追跡調査を行っている。これら2つの登録と追跡は用紙を用いて行われており、登録データにも限りがあった。また、データは全国集計のみが行われ、移植施設に還元されることはなかった。生体腎ドナーについては、医学的保護と生体腎移植の妥当性の検証のため、全ドナーの生涯にわたった追跡調査は必須である。また、2008年5月に発表された「イスタンブール宣言」でも、「全生体ドナーを生涯にわたって追跡調査すること」が定められた。そのため、全国的（政策医療）調査として、ドナーを含めた一元的で完全な腎臓移植の登録制度を確立する必要がある。また、蓄積された全患者データを各施設に還元できるシステムを構築する必要がある。また、肝移植においても、レシピエントとドナー登録について、同様のことが必要であった。

本研究により、わが国の腎移植、肝移植全症例の詳細な臨床データの登録・追跡制度を確立することが可能になった。フラッシュメモリーを使った登録システムを構築することにより、詳細なデータを収集することができ、詳細なデータ解析が可能となる。また、各施設で登録した患者データがフラッシュメモリーに保存され、各施設で自施設の症例をレビュ

一し、統計解析することが可能となった。全国レベルでの解析のみならず、各施設の症例の解析により、腎臓移植全体の成績向上がはかれることになった。本研究では、これまで腎移植症例の登録・追跡調査が腎移植臨床登録委員会と日本臓器移植ネットワークで別々に行われ、肝移植の登録・追跡調査が肝移植研究会と日本臓器移植ネットワークで別々に行われていたが、将来的には、これを一元化することにより、移植施設の負担を軽減することができる。これに生涯にわたるドナーの追跡を加えることによりドナー及びレシピエントの安全性を確保することが出来、QOL向上が可能になる。ひいては、臓器移植医療の発展、普及を期待することができる。

我が国では脳死ドナーが少ないため、生体肝移植が極めて多いという点が、世界的には異質である。生体ドナーの医学的保護と生体移植の妥当性の検証のため、ドナーの生涯にわたる追跡調査は必須であり、我が国にこそ求められているものである。しかし、我が国で腎移植の8割を占める生体腎移植のドナーが全国レベルで全く症例登録されていなかった。本来、生体腎移植ドナーは生涯に渡った追跡調査を行って安全性が確保されなければならない。本研究は、腎移植と肝移植のドナー及びレシピエントを、電子媒体により、詳細に、完全に登録し追跡するシステムを構築することを目的に行われ、移植医療推進に寄与するものである。

E 結論

腎移植および肝移植の臨床データ解析のための症例登録制度と追跡制度を確立することにより、成績向上、ドナー及びレシピエントの安全性確保とQOL向上をめざし、臓器移植医療の発展のために本研究を行った。

腎移植と肝移植について、全症例のドナー及びレシピエントの登録・追跡制度を確立するために、国際的に求められる臓器移植登録のありかたを調査した。次

いで、我が国の従来の移植登録制度（造血幹細胞移植、全臓器移植、腎移植、肝移植）を見直した。また、アメリカの臓器移植登録の実情を調査し、本研究で日本が取り入れるべき点を解明した。これら調査研究により、新たな登録制度を検討した。腎移植登録では、レシピエントとドナーの登録項目を選定し、電子媒体による登録・追跡システムを構築した。また、肝移植登録では、レシピエントとドナーの登録項目を選定した。最後に、残された課題を検討し、次年度以降の本研究に引き継いだ。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

1, 湯沢賢治. 腎移植登録システム説明. 第44回日本移植学会総会. 大阪. 2008年9月19日

2, 湯沢賢治. 腎移植登録システム説明. 第42回日本臨床腎移植学会. 千葉. 2009年1月29日

3. 著作

1, 湯沢賢治, 日本移植学会登録委員会, 日本臨床腎移植学会登録委員会. 新たな腎移植登録について (DVD). メディオバンク. 2008年12月

2, 腎移植電子登録 入力マニュアル 2009年2月版. 2009年2月

H. 知的財産権の出願・登録取得状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

I. 引用文献

(表4) 新たな登録制度の登録項目

1. 初回登録

施設名

移植日

レシピエント:

イニシャル、生年月日、性別、カルテ番号 (ID)、原疾患、移植回数、移植肝亜区域、移植肝重量

ドナー:

死体/生体の別

2. レシピエント追加調査

1) レシピエント情報

人種、身長、体重、ABO血液型、Rh血液型、HLA

2) 移植直前の状態

腹水、脳症、血液浄化法、肝細胞癌歴、透析治療、肺肝症候群、肺高血圧、Quality of Life

3) 移植直前の検査値

AST、ALT、Platelet、T.Bil、D.Bil、TChol、ChE、TP、Alb、Creatinine、PT、INR、Na、HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb、HBV-DNA、HCVAb、HCV-RNA、ATLA、CMV、MELDスコア、CTPスコア

4) 移植手術

他臓器(組織)の移植の既往、他臓器(組織)の同時移植、手術時間、無肝期、手術法、移植肝種別、(部分肝の場合)GV/SLV(%)・GRBW、門脈血栓、特殊な門脈再建、胆道再建、出血量、輸血量

5) 免疫抑制(導入、現在)

シクロスポリン、プログラフ、イムラン、ステロイド、MMF、その他

6) 合併症による再手術・再入院

合併症による再手術、合併症による再入院

7) 移植肝の状態

8) レシピエントの状態

予後、Quality of Life

9) 肝細胞癌歴ありの場合

治療歴、移植直前の状態、AFP、PIVKA-II

10) 特記事項

3. ドナー追加調査

1) ドナー情報

イニシャル、性別、年齢、人種、身長、体重、ABO血液型、Rh血液型、HLA

2) 提供直前の状態(死体ドナー)

死因、経過中の心停止、昇圧剤の使用、既往歴、アルコール歴、併存症、脂肪肝、経過中のピーク値(AST、ALT、T.Bil)、HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb、HCVAb、HIV、ATLA、CMV、細菌培養

3) 摘出手術(死体ドナー)

摘出手術日、他の摘出臓器、肝摘出チーム

4) 提供直前の状態 (生体ドナー)

レシピエントとの関係、既往歴、併存症、脂肪肝、倫理的問題、AST、ALT、 γ -GTP、Platelet、T. Bil、D. Bil、TChol、ChE、TP、Alb、BUN、Creatinine、FBS、HbA1c、PT、APTT、HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb、HCVAb、HIV、ATLA、CMV

5) 摘出手術 (生体ドナー)

摘出手術日、手術時間、摘出肝、摘出肝重量、残肝率、他の摘出臓器・組織、出血量、輸血量

6) 保存

初期灌流、保存液、リンス液、冷虚血時間、温虚血時間、全虚血時間

7) 術後検査値と合併症・再手術・再入院 (生体ドナー)

血清 T. Bil 最高値、T. Bil 5.0 以上の持続期間、T. Bil 2.0 以上の継続期間、血清 AST 最高値、血清 ALT 最高値、PT 最低値、血中アンモニア最高値、合併症、退院日、術後入院日数、再手術、再入院

8) 特殊移植

分割 (split) 移植、ドミノ移植

9) 現状 (生体ドナー)

予後、Quality of Life

10) 特記事項

4. レシピエント追跡調査

1) レシピエント情報

2) 免疫抑制 (現在)

シクロスポリン、プロGRAF、イムラン、ステロイド、MMF、その他

3) 合併症・再手術・再入院 (前回報告以降のもののみ)

合併症、再手術、再入院

4) 追跡時の検査値

AST、ALT、 γ -GTP、Platelet、T. Bil、D. Bil、TChol、ChE、TP、Alb、BUN、Creatinine、FBS、HbA1c、PT、HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb、HBV-DNA、HCVAb、HCV-RNA、HIV、ATLA、CMV、(肝細胞癌の場合のみ) AFP・PIVKA-II

5) 移植肝の状態

6) レシピエントの状態

予後、Quality of Life

7) 特記事項

5. ドナー追跡調査 (生体ドナーのみ)

1) ドナー情報

2) 検査値と合併症・再手術・再入院

血清 T. Bil、ALT、AST、PT、疾患の有無 [前回報告以降のもののみ記載]、再手術 [前回報告以降のもののみ記載]

3) 現状

予後、Quality of Life

4) 特記事項

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療事業

研究成果の刊行物・別刷

腎移植電子登録システム説明 資料

1. 第44回日本移植学会総会、第42回日本臨床腎移植学会
腎移植登録システム説明会
2. 腎移植電子登録 入力マニュアル 2009年2月版
3. 腎移植電子登録—JARTRE—サンプル画面 2009年1月版