

200832047A

## 厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業研究事業

脳死並びに心停止ドナーにおける  
マージナルドナーの有効利用に関する研究

( H20-免疫-一般-022 )

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福嶋 教偉

平成21(2009)年 4月

## 目 次

I. 総括研究報告	
脳死並びに心停止ドナーにおけるマージナルドナーの有効利用に関する研究	1
福嶋 教偉	
II. 分担研究報告	
1. 脳死臓器提供におけるドナー評価・管理に関する研究	8
福嶋 教偉	
2. 脳死下臓器提供における提供病院への支援に関する研究	16
久志本 成樹	
3. 脳死ドナー管理に関する研究	20
田中 秀治	
4. 脳死臓器摘出術時における呼吸循環管理に関する研究	34
西山 謹吾	
5. 心停止ドナーの管理に関する研究	35
鹿野 恒	
6. 心停止ドナーの評価・管理に関する研究	36
杉谷 篤	
7. 脳死下・心停止下におけ肝臓提供に関する研究	39
古川 博之	
8. コーディネーターによるドナー評価・管理に関する研究	41
中山 恭野	
9. コーディネーターによる摘出手術の管理に関する研究	43
菊池 雅美	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	45
IV. 研究成果の刊行物・別刷	46

脳死並びに心停止ドナーにおけるマージナルドナーの有効利用に関する研究

(分担研究： 脳死・心停止臓器提供におけるドナー評価・管理に関する研究)

研究代表者 福嶋 教偉 大阪大学大学院医学系研究科 薬理学分子医薬

研究の要旨：

1997年に「臓器移植に関する法律」が施行された後12年間たった現時点においても臓器提供は脳死、心停止ともに非常に少なく、マージナルドナーからの移植は回避できない。また、ドナーとその御家族の提供の意思を尊重すると言う点からも、より多くの臓器の提供を可能にすることは重要である。また、心停止ドナー自身がマージナルドナーである。このようなマージナルドナーからの提供数を増加させ、移植後の成績を向上させることは非常に有意義である。

我が国では、脳死臓器提供において独自のドナー評価・管理・摘出体制がある。具体的にはメディカルコンサルタントによるドナー評価・管理(脳死ドナー81例中64例に福嶋が関与)、スタッフ移植医による最終評価・摘出、摘出ミーティングなどがあり、マージナルドナーがほとんどであるにも関わらず、欧米と遜色のない移植成績を上げている。また心停止ドナーからの腎・脾移植の成績も欧米の脳死ドナーからの移植と差はない。これまでは移植施設での検討が主であったが、さらに臓器提供数を増加させ、移植成績を向上させるためには、提供施設と協同で調査・臨床研究を行う必要がある。しかし、これまでこのような研究は行われていない。

また、今後、「臓器移植に関する法律」が改正される機運も出てきており、さらに臓器提供数が増加することが予想される。そうなった場合に、現在の体制では人員的に限界があり、国レベルの体制を構築する必要があると考える。

本研究の目的は、国内外の死体臓器提供の現状を、提供・移植の両サイドから調査・分析し、国レベルのドナー評価・管理システムを構築することである。

初年度は、以下の7つを実施した

- 1) 国内の死体臓器移植(脳死臓器提供全例(福嶋、古川、西山)と2007年度の心停止後腎臓提供(杉谷、鹿野、中山、菊池))におけるドナー評価、管理、摘出手技、並びに摘出時の呼吸循環管理法と移植成績を調査した。
- 2) 自施設の臓器提供の経験からドナーの評価・管理法を検討した(田中)
- 3) 提供施設にアンケート調査を行い、提供施設に対してどのような支援が必要かを調査した(久志本)
- 4) 米国の2つの臓器提供機関(OPO)に訪問し、実態調査並びに2つの提供病院に訪問し2例の臓器提供事例を視察した(福嶋、西山、中山)
- 5) バルセロナとベルギーの臓器提供機関に訪問し、実態調査並びに1つの提供病院に訪問し、1例の臓器摘出術を視察した。
- 6) 上記の海外視察については、その後日本臓器移植ネットワークのコーディネーターに対して東西二箇所で開催して、意見を調整する。その上で、最終年度に補足部分の調査を行い、臓器提供の評価・管理・摘出手術の呼吸循環管理に関するマニュアルを作成する予定である。

次年度はさらに詳細に上記の事項を検討し、また他の国のOPOの視察を行い、わが国に適した臓器提供の評価・管理・摘出手術時の呼吸循環管理法に関するガイドラインを作成し、臓器提供施設の担当者とも会合を開催して、意見を調整する。その上で、最終年度に補足部分の調査を行い、臓器提供の評価・管理・摘出手術の呼吸循環管理に関するマニュアルを作成する予定である。

## 分担研究者

日本医科大学	久志本成樹
国士舘大学院	田中秀治
高知赤十字病院	西山謙吾
市立札幌病院	鹿野 恒
藤田保健衛生大学	杉谷 篤
北海道大学	古川 博之
日本臓器移植ネットワーク	中山恭伸
日本臓器移植ネットワーク	菊池雅美

## A. 研究の目的

「臓器移植に関する法律」施行後 12 年間に臓器提供は脳死、心停止ともに非常に少なく、マージナルドナーからの移植は回避できない。また、ドナーとその御家族の提供の意思を尊重すると言う点からも、より多くの臓器の提供を可能にすることは重要である。また、心停止ドナー自体がマージナルドナーである。このようなマージナルドナーからの提供数を増加させ、移植後の成績を向上させることは非常に有意義である。

我が国では、脳死臓器提供において独自のドナー評価・管理・摘出体制がある。具体的にはメディカルコンサルタントによるドナー評価・管理(脳死ドナー 81 例中 63 例に福篤が関与)、スタッフ移植医による最終評価・摘出、摘出ミーティングなどがあり、マージナルドナーがほとんどであるにも関わらず、欧米と遜色のない移植成績を上げている。また心停止ドナーからの腎・膵移植の成績も欧米の脳死ドナーからの移植と差はない。これまでは移植施設での検討が主であったが、さらに臓器提供数を増加させ、移植成績を向上させるためには、提供施設と協同で調査・臨床研究を行う必要がある。しかし、これまでこのような研究は行われていない。

また、今後、「臓器移植に関する法律」が改正される機運も出てきており、さらに臓器提供数が増加することが予想される。そうなった場合に、現在の体制では人員的に限界があり、国レベルの体制を構築する必要があると考える。

本研究では、国内外の死体臓器提供の現状を、提供・移植の両サイドから調査・分析し、国レベルのドナー評価・管理システムを構築する。

## B. 研究方法

- 1) 国内の脳死臓器提供全例(福篤、古川、西山)におけるドナー評価、管理、摘出手技、並びに摘出時の呼吸循環管理法と移植成績を調査した。
- 2) 2007 年度の心停止後腎臓提供(杉谷、鹿野、中山、菊池)におけるドナー評価、管理、摘出手技、並びに摘出時の呼吸循環管理法と移植成績を調査した。

- 3) 自施設の臓器提供の経験並びに TPM (transplant procurement management) 講習会に出席し、それらの経験からドナーの評価・管理法を検討した(田中)
- 4) 提供施設にアンケート調査を行い、提供施設に対してどのような支援が必要かを調査した(久志本)
- 5) 米国の 2 つの臓器提供機関(OPO)に訪問し、実態調査並びに 2 つの提供病院に訪問し 2 例の臓器提供事例を視察した(福篤、西山、中山)
- 6) バルセロナとベルギーの臓器提供機関に訪問し、実態調査並びに 1 つの提供病院に訪問し、1 例の臓器摘出術を視察した。
- 7) 上記の海外視察については、その後日本臓器移植ネットワークのコーディネーターに対して東西二箇所で開催報告会を開催し、国内での移植との比較検討を行った(打ち合わせ会議)(福篤、中山、菊池)。

## C. 研究結果

### 1) 脳死臓器提供全例の検討

わが国では、欧米と異なり、脳死臓器提供において、ドナー評価・管理を向上させるために、2002 年以降メディカルコンサルタント制度を導入している。

その結果、わが国の臓器提供率は、心臓(80.2%)、腎臓 90.1%、肝臓 72.8%、膵臓 76.0%、肺 63.3% と高い水準を示していた。臓器提供率を米国と比較すると、腎臓は同定で、肝臓は少なかった(脂肪肝、ショック肝が多いため)が、心臓、膵臓、肺は 3~4 倍の臓器提供率であった。それぞれの移植後の成績も欧米の成績と遜色なかった。

### 2) 2007 年度の心停止後腎臓提供の検討

日本臓器移植ネットワーク東日本支部、西日本支部のデータを元に、その地域の心停止腎ドナーのデータと移植後の成績を解析した。移植直後の腎機能(ATNの有無、透析からの離脱期間、生着率など)に関係した因子は、温阻血時間(30分以上)、総虚血時間(12時間以上)、人工呼吸器の停止、double balloonカテーテルの挿入などであった。現在、腎提供までの臨床的経過(血行動態、腎機能、尿量など)をさらに詳しく調査し、移植成績と比較検討中である。

症例数が多いため、現在詳細を検討中である(来年度に継続)。

### 3) 自施設の臓器提供の経験からドナーの評価・管理法を検討した(田中)

脳死患者 28 例の脳死発生からの臓器機能の経時的变化を検討した。1. 各臓器機能の変化: 多臓器不全の状態を示す MODS score は脳死第 1 日では

6. 2point であったが以降、8 病日までゆっくりと悪化した。2. 腎機能：尿量は尿崩症合併のため、2 日目まで 2-3 ml/kg/hr と高値をとっていたが、多尿にもかかわらず、BUN、Cr 腎機能はともに経日的に悪化し、第 6 病日以降は平均値で BUN が 50mg/dl, Cr は 3mg/dl 以上と非乏尿の腎不全が進行した。3. 肝機能：脳死後 2 日目で GPT が 100 IU/l となり、以降高値が継続した。しかし T-Bil は 2mg/dl 以下と胆道系酵素の上昇はほとんど認めなかった。4. 凝固系：脳死とともに DIC を起こすことがあった。内皮細胞障害や線溶充進状態を反映し、TM の高値、PAI-1 の高値となったが血小板は 7 病日以降、10 万を割り、以降急速に悪化した。いずれもカテコールアミンやバソプレッシンの使用により呼吸・循環動態を安定させ得た。またホルモンの補充療法が有用と考えられた。過去のデータの分析をもとに脳死患者の多臓器不全の評価とドナー管理マニュアルを作成した。

4) 提供施設にアンケート調査を行い、提供施設に対してどのような支援が必要かを調査した。法的脳死下臓器提供が日常的な業務とは言えない現在の状況においては、提供施設におけるスタッフの負担軽減、日常診療への影響の減少、および地域救急医療体制の維持のために各施設での初回臓器提供時のみでなく、2 回目以降においても法的脳死判定および脳死判定以後のドナー管理のサポート体制を確立することが求められる。

さらに、支援体制として確立するためには、

- ① 支援医師の資格認定および登録
  - ② とくに脳死判定支援における脳波測定の補助の必要性の再認識
  - ③ 無償の volunteer である医師個人の尽力に依存しない
- などを十分に考慮することが必要であろう。

5) 米国の 2 つの臓器提供機関 (OPO) に訪問し、実態調査並びに 2 つの提供病院に訪問し 2 例の臓器提供事例を視察した

大阪大学移植医療部	福駕教偉
高知赤十字病院	西山謹吾
日本臓器移植ネットワーク	中山恭伸

**Gift of Life Donor Program (Philadelphia) 視察  
1 日目 (11 月 3 日)**

9:20 Gift of Life Donor Program 本部到着  
9:30-10:30 Howard M. Nathan (会長) が施設紹介

10:30-11:50 講義 1: Gift of Life and U.S. OPOs と移植システムの歴史的背景と基本的職務  
担当: Howard M. Nathan

12:00-12:40 昼食 (休憩)  
12:50-14:00 講義 2: ドナー評価、診断検査と APO 4 チャート記入  
担当 Christine Radolovic (移植 Co: 指導教官)

14:10-15:30 講義 3: ドナー管理 (特に脳死ドナー)  
担当: Jennifer Timar (移植 Co)

16:00-17:00 講義 4: 摘出手術時の脳死ドナーの管理、手術室の管理  
担当: Scott Demczyszyn (移植 Co: 部長)

夜間 "On Call" 体制としていた。1 例心停止ドナーの情報があったが、本部から車で 2 時間半かかることから断念

**2 日目 (11 月 4 日)**

9:20 ペンシルベニア大学病院到着  
9:30-11:00 対談 Stacey Doll (肝移植 Co: 元病院担当 Co 主任)、Pat Kim (救急外科医)  
提供病院の ICU、ER の役割・現状について  
12:30-14:30 講義 4: 病院開発  
担当: Linda Herzog (病院担当 Co: 指導教官)

**OneLegacy (Los Angeles) 視察**

**1 日目 (11 月 5 日)**

9:20 OneLegacy 本部到着  
9:30-10:00 講義: OneLegacy の歴史的背景と基本的職務 担当: Tom Mone  
10:30-12:20 Tom Mone (最高責任者) が施設紹介  
12:30-14:00 昼食 (食事しながら OPO 現状の話聞く) Tom Mone, Stephanie Collazo が同席  
14:10-16:30 対談: Co 教育ドナー評価・管理、診断検査について。担当 Stephanie Collazo (Co 教育担当)  
18:00-20:00 移植施設会議 (移植医 4 人と OneLegacy)  
21:20-翌 2:30 臓器摘出視察  
Holy Cross Hospital (Providence) Bob (PTC)

**2 日目 (11 月 6 日)**

9:50 OneLegacy 本部到着

10:00-15:30 PTC 連絡会議出席 Tarma Grote  
(PTC: 責任者)  
15:00-15:30 腎臓灌流装置の紹介  
18:00-21:00 岩城教授、松田医師と面談  
23:30-翌 2:00 ドナー管理視察  
Bakersfield Memorial Hospital Amy (PTC)

11月6日未明に臓器摘出の症例  
Holy Cross Hospital (Providence)  
46F 銃創による脳死

(経過)

弾は頸部から頭蓋内へ。家で救急隊が CPR。緊急挿管は現場で、血液の誤嚥あり(食物残渣もあり?)。

心停止はないが、出血多く、大量に輸血しても Hb は 8 前後

頭以外に損傷なし

昏睡状態が継続し、脳神経反射の消失、無呼吸テストと頸動脈造影(ただしすこし flow あり)で脳死と診断(11/3)

覚せい剤の既往あり、投獄の既往あり、ホームレスで娘と生活

HBcAb のみ陽性

(IC) FCC が施行 (Rob)

本人は運転免許で登録あり IC OK

IC は娘に(単に説明程度)

(ドナー管理・評価)

尿崩症はない(むしろ出血でもともと少なかった)が、ADH(0.5U/h)、T4(20mcg)使用し、血行動態は安定。

我々の来院時は HR120、BP170/90、CVP4 前後、DOA 使用後 HR が 90 代から 120 に上昇。Cr が高く、尿量が少ないので、血圧を高くして尿量増加をトライしていた。

OR への搬送は、OR Ns と PTC と ICU Ns と搬送係。

(臓器評価の結果)

心臓: 翌日の UCG で EF65%だが、全体的に hypo のところあり、reject (20 歳くらいなら 1 日管理して、心臓が良くなってから摘出) local が no だったので、CAG 施行せず

肺: 両肺の下肺野に血液(頭蓋底は intact だったが鼻出血を誤嚥)あり、BFS で三回吸引するも改善せず、rejected (FiO2 1.0 で PaO2 400 以上)。来院直後の胸部レ線で右側挿管。修正。

肝臓: すこし肥えていたが、good shape (検査も OK)

脾臓: みかけは OK だが、DIC にもなっていたので rejected

腎臓: 左は小さく(6.5cm) rejected 右は DIC

の斑点あり、Cr が 4.7mg/dl で local は却下され、NY に搬送(普通は、OR で oerfusion して搬送。機械からは外し、駅内で保存して shipping)

(臓器摘出術)

USC の肝臓チーム (attendant は女性; 三人で来院)、腎臓は遅れてきた (UCLA)。麻酔科が呼吸循環管理(マニュアルに従って施行。肝臓チームに言われて、lasix, mannitol, heparin を投与)。Solumedrol は 2g。すこし  $\beta$  遮断剤使用。輸血なし。

11:41 執刀開始。12:53 ヘパリン、12:57 大動脈遮断、01:25 肝臓摘出、01:40 腎臓摘出

左腎臓は戻した。脾臓は摘出した。

両側の大動脈静脈を採取(肝臓)、リンパ節は PTC は採取(輸血のおおいときには血液希釈を考えて、リンパ節でもクロスマッチ)

閉腹は PTC

11/5 9:20PM 到着、11/6 02:30AM に病院をでる

11月6日夜にドナー管理の症例

Bakersfield Memorial Hospital ICU

18M 脳室内出血で脳死 11/6 朝早くに OPO に連絡

(経過)

ホームレスシェルターでベッドの下で倒れているのを発見(11/3)

現場で救急隊が緊急挿管、CPR。誤嚥なし。

高血圧の既往なし

頸部動脈造影で no flow (この映像は PC になし)?

頭部 CT では脳室内出血(第三脳室まで及び脳幹圧迫)、動脈瘤、AVM なし

昏睡状態が継続し、無呼吸テストで脳死と診断(11/5)

覚せい剤(アンフェタミン)の既往あり、投獄・入隊の既往不明、ホームレスシェルターで母と生活

感染症はすべて陰性

(IC) FCC が施行

IC は母に 11/6 午前中から始めて、午後 8 時ごろ得る

ここで、FCC から PTC (Amy) に交代。ドナー管理も OneLegacy に移行。

Amy は 3 年 PTC の経験あり(それまでに Bakersfield Memorial Hospital の ICU で勤務)

(ドナー管理・評価)

当初、尿量は多かったので大量にポリウム輸液されていた(2.5l オーバー)。

IC 後に PTC と交代し、その時には尿量減少

(50/h程度)していたので、DOA開始。尿量増加を確認してから、ADH(0.5U/h)、T4(20mcg)使用。血行動態は終始安定。

我々の来院時はHR100、BP130/80、CVP4前後。

#### (臓器評価の結果)

心臓：EF65%で問題なし

肺：来院から11/4までの胸部レ線は両肺ともOK。5日のレ線で両下肺(特に右)に無気肺。6日11PMに肺のメディカルコンサルタント(他院からの応援も可能)がBFS(大量に痰吸引。膿性：緑膿菌ではなさそうな色・匂い)。7日2AMのレ線で右肺が改善。6AMに再度そのドクターが来てBFSの予定。

肝臓・腎臓：エコーせず、検査だけでOKと判断

膵臓：血糖高く、微妙 HbA1cは正常。

11/6 11:30 到着、11/7 02:00 に病院をでる

- 5) パルセロナとベルギーの臓器提供機関に訪問し、実態調査並びに1つの提供病院に訪問し、1例の臓器摘出術を視察した。

北海道大学 古川博之  
藤田保健衛生大学 杉谷 篤  
日本臓器移植ネットワーク 菊池雅美

#### IL3 - Universitat de Barcelona 視察

##### 1日目(11月10日)

9:00 TPM Project 到着  
9:30-11:00 講義：パルセロナにおける臓器提供 担当 Gloria Páez  
11:00-12:00 講義：TPMについて 担当 Martí Manyalich  
11:00-13:00 講義：心停止ドナーにおける肝臓提供 Juan Carlos García-Valdecasas  
13:00-14:30 講義：心停止ドナーにおける腎臓提供 担当 Antonio Alcaraz  
16:00-18:00 講義：DCDの手技・病院見学 担当 Martí Manyalich

##### 2日目(11月11日)

9:00 Hospital Vall d' Hebron 到着  
9:30-11:00 講義：コーディネーターの役割 担当 Teresa Pont  
11:30-13:00 講義：心停止ドナーからの肝臓移植 担当 Antoni Román

#### University Hospital Gasthuisberg 視察

##### 1日目(11月12日)

11:00 University Hospital

Gasthuisberg 到着

11:00-14:00 講義：ベルギーにおける臓器移植の法規、移植コーディネーターの役割、Eurotransplantの現状 担当：Joachim De Roey, Bruno Desschans  
14:00-15:00 講義：肝臓提供(灌流装置) 担当 Christel Huyghens  
15:00-16:00 講義：GIFT project, DAPについて 担当 リサーチナース  
16:00-17:00 講義：胸部臓器移植(特に肺移植・肺保存、心停止ドナーからの肺提供) 担当 Dirk Van Raemdonck

##### 2日目(11月13日)

13:00 University Hospital  
Gasthuisberg 到着  
13:00-15:00 講義：UZ GHB Leuvenにおける腹部臓器提供、心停止ドナーからの腎臓提供 担当 Jacques Pirenne

#### 11月13日未明に臓器摘出の症例

##### BLMTP (Ziekenhuizen大学：ベルギー)

UZ GHB Leuvenから1つの摘出チームが派遣され、心臓、肺、膵臓、肝臓、腎臓が摘出された。

この症例を見学して、以下のことを検討した・日本との相違点：

- ① 各臓器ごとに摘出チームは来院していない。三次評価はない
- ② 日本的な作法(お迎え・黙祷・挨拶)は一切ない。
- ③ 手術室の事前準備は一切ない。
- ④ 提供病院の外回り看護師支援はない。(手術場の提供のみ、手術終了時にはスタッフは一人もいなかった。)
- ⑤ 摘出手術中の呼吸・循環管理は担当医が行っており、また、その管理については細かなものではなかった。
- ⑥ 臓器摘出終了後の胸部・腹部レントゲン撮影は行わない。
- ⑦ COは、バックテーブルの準備・灌流・パッキング・連絡と、日本の手術室を担当しているCOとは全く違う業務を行っている。技師のようであった。

##### 日本との類似点：

- ① 器材・手術着・スリッパ等は持参している。
- ② 直接介助看護師は、摘出チームが同行。
- ③ 器材には、マーキングがされており、摘出器材リストが存在していた。

#### D. 考察

詳細は分担研究者のところに譲るが概要を書く。

##### 1) 脳死臓器提供全例の検討

わが国では、欧米と異なり、脳死臓器提供において、ドナー評価・管理を向上させるために、2002

年以降メディカルコンサルタント制度を導入し、その結果、わが国の臓器提供率は、心臓(80.2%)、腎臓90.1%、肝臓72.8%、膵臓76.0%、肺63.%と高い水準を示していた。臓器提供率を米国と比較すると、腎臓は同定で、肝臓は少なかった(脂肪肝、ショック肝が多いため)が、心臓、膵臓、肺は3~4倍の臓器提供率であった。それぞれの移植後の成績も欧米の成績と遜色なかった。

海外のドナー一人当たりの提供臓器数、移植者数を比較すると、米国の2倍近くになっているが、移植後の成績に差はなかった。この評価・管理法は欧米でも応用可能で、それにより欧米でも多くの移植患者を救命できるものと考えられた。

## 2) 2007年度の心停止後腎臓提供の検討

日本臓器移植ネットワーク東日本支部、西日本支部のデータを元に、その地域の心停止腎ドナーのデータと移植後の成績を解析した。移植直後の腎機能(ATNの有無、透析からの離脱期間、生着率など)に関係した因子は、温阻血時間(30分以上)、総虚血時間(12時間以上)、人工呼吸器の停止、double balloonカテーテルの挿入などであった。現在、腎提供までの臨床的経過(血行動態、腎機能、尿量など)をさらに詳しく調査し、移植成績と比較検討中である。症例数が多いため、現在詳細を検討中である(来年度に継続)。

## 3) 自施設の臓器提供の経験からドナーの評価・管理法を検討した(田中)

脳死患者28例の脳死発生からの臓器機能の経時的変化を検討し、各臓器機能の変化、腎機能、肝機能、凝固系を検討したが、脳死後の経過と共にいずれの指標も悪化した。しかし、いずれもカテコールアミンやバソプレッシンの使用により呼吸・循環動態を安定させ得た。またホルモンの補充療法が有用と考えられた。過去のデータの分析をもとに脳死患者の多臓器不全の評価とドナー管理マニュアルを作成する方針である。

## 4) 提供施設にアンケート調査

法的脳死下臓器提供が日常的な業務とは言えない現在の状況においては、提供施設におけるスタッフの負担軽減、日常診療への影響の減少、および地域救急医療体制の維持のために各施設での初回臓器提供時のみでなく、2回目以降においても法的脳死判定および脳死判定以後のドナー管理のサポート体制を確立することが求められる。

さらに、支援体制として確立するためには、

### ④ 支援医師の資格認定および登録

### ⑤ とくに脳死判定支援における脳波測定の補助の必要性の再認識

### ⑥ 無償のvolunteerである医師個人の尽力に依存しない

などを十分に考慮することが必要であろうと考えられた。

## 5) 米国の2つの臓器提供機関(OPO)訪問

各 OPO の臓器評価・管理法がすでに整備され、コーディネーターの教育、マニュアル化が非常に進んでいたが、提供時の移植医の協力があまりなく、マージナルドナーにおける臓器提供が少ないことが分かった。今回見学した2症例を例にとると、わが国であれば心臓、肺共に提供になった可能性が高いと考えられる。わが国のドナー評価・管理法がさらに確立されれば、欧米の臓器提供数も増加し、多くの移植を必要とする患者を救命できる可能性があると考えられた。

## 6) スペイン、ベルギーの臓器提供機関(OPO)の視察

今回の視察の目的は、ヨーロッパでの心停止ドナーからの臓器提供を見学することであったが、残念ながら脳死臓器摘出を1例見るに留まった。しかし、各国の心停止ドナーに対する考え方・制度の違いを研修でき、わが国の心停止ドナーとも範疇が異なるものであることが分かった。わが国での心停止ドナーの評価・管理を考える上では、脳死患者に限って心停止臓器提供を行っているベルギーの制度が有用であると考えられた。教育法については、TPMは非常に洗練されており、今後わが国のコーディネーターを研修する上で、有用と考えられた。

7) 上記の海外視察については、その後日本臓器移植ネットワークのコーディネーターに対して東西二箇所海外視察報告会を開催し、国内での移植との比較検討を行った(打ち合わせ会議)(福馬、中山、菊池)。

## E. 結論

脳死臓器提供においてはわが国独自のドナー評価・管理システムが有効に働いていると考えられ、さらに欧米のいい面を取り入れていくことが必要と考えられた。

心停止臓器提供については、初年度は十分な解析はできなかったが、欧米の心停止ドナー(DCD)とはかなり異なった範疇のドナーであり、わが国独自の管理法・制度が必要であると考えられた。長期の死戦期(低血圧期)の存在するわが国心停止ドナーを、国際的にどのように分類するか、今後検討を要する。

臓器提供施設の支援については、これまで脳死臓器提供の経験のある施設もまだ支援が必要であ



り、何を支援すべきかを今後検討し、支援体制を構築する必要があると考えられた。

ドナーの評価・管理並びに摘出手術時の呼吸循環管理法については、国内の経験を積み上げると共に、欧米のマニュアル・ガイドラインをさらに調査検討し、わが国にふさわしい方法を開発する必要があると考えられた。

次年度は初年度の研究を継続し、方針を立て、臓器提供施設との打ち合わせ会議を行いながら、ドナーの評価・管理並びに摘出手術時の呼吸循環管理法のガイドライン・マニュアルを作成する方針である。

ドナー並びにドナー家族の想いを受け止め、より多くの臓器を、より安全に移植できるようにし、結果的に多くの移植を必要とする患者が幸せに暮らせるようになることを期待する。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) N Fukushima, et al. Strategies for maximizing heart and lung transplant opportunities in Japan. *Transplant Proc* 2009;41:273-276.
- 2) 福嶋教偉. 脳死臓器摘出手技 心臓・肺. 今日  
の移植. 2008 ; 21 : 419-423.

##### 2. 学会発表

- 1) N Fukushima, et al. Strategies for maximizing heart and lung transplant opportunities in Japan 国際移植学会 (2008.8) (シドニー)
- 2) 福嶋教偉, 他. わが国におけるマージナルドナーからの肺移植の成績と問題点、ドナー管理の効果. 日本移植学会 (2008.9) (大阪)
- 3) N Fukushima, et al. Japanese strategies for maximizing heart and lung donor availabilities. 日韓移植シンポジウム (2008.10) (ソウル)
- 4) 福嶋教偉, 他. 心臓移植における保存と再灌流法の実験的・臨床的検討. 日本臓器保存生物医学学会 (2008.11) (東京)

##### 3. 参考文献

- 1) Matsuda H, Fukushima N, Sawa Y, et al. First brain dead donor heart transplantation under new legislation in Japan. *日本胸部外科学会雑誌*. 1999 Oct; 47(10): 499-505
- 2) Kitamura S, Nakatani T, Yagihara T, et al. Cardiac transplantation under new legislation for organ transplantation in Japan: Reports of two case. *日本循環器学会雑誌* 64:333-339, 2000.

- 3) 松田 暉、福嶋教偉、大竹重彰、他. 臓器移植法後実施された心臓移植と今後の展望. *心臓*. 2000; 32: 845-853.
- 4) Fukushima N, Shirakura R, Nakata S, et al. Failure of rapid autonomic augmentation of cardiac performance in transplanted hearts. *Transplant Proc*. 1998 Nov;30(7):3344-6. No abstract available.
- 5) Altura BM, Altura BT. Vascular smooth muscle and neurohypophyseal hormones. *Fed Proc* 1977;36:1853-60.
- 6) Kinoshita Y, Okamoto K, Yahata K, et al. Clinical and pathological changes of the heart in brain death maintained with vasopressin and epinephrine. *Pathol Res Pract*. 1990 Feb;186(1):173-9
- 7) Iwai A, Sakano T, Uenishi M, et al. Effects of vasopressin and catecholamines on the maintenance of circulatory stability in brain-dead patients. *Transplantation*. 1989 Oct;48(4):613-7.
- 8) Sakagoshi N, Shirakura R, Nakano S, et al. Serial changes in myocardial beta-adrenergic receptor after experimental brain death in dogs. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:1054-8.
- 9) Fukushima N, Sakagoshi N, Ohtake S, et al. Effects of exogenous adrenaline on the number of the beta-adrenergic receptors after brain death in humans. *Transplant Proc* 2002;34:2571-4.
- 10) Fukushima N, Shirakura R, Nakata S, et al. Effects of terminal cardioplegia with leukocyte depleted blood on heart grafts preserved for 24 hours. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:676-82.
- 11) Fukushima N, Shirakura R, Nakata S, et al. Study of efficacies of leukocyte-depleted terminal blood cardioplegia in 24-hour preserved hearts. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1651-6.
- 12) 福嶋教偉、白倉良太、榊田 悟他. 日本臓器移植ネットワーク拡大およびドナーソース拡大のための長時間心保存法の確立. 今日  
の移植. 1996; 9(6): 605-611.
- 13) Shirakura R, Matsuda H, Nakano S, et al. Myocardial energy metabolism in asphyxiated canine hearts preserved for 24 hours. *Transplantation* 1992; 53: 1215-8
- 14) Shirakura R, Matsuda H, Nakata S, et al. Prolonged preservation of cadaver heart

- with Belzer UW solution: 24-hour storage system for asphyxiated canine hearts. *Eur Surg Res* 1990; 22: 197-205
- 15) Shirakura R, Matsuda H, Nakano S, et al. Cardiac function and myocardial performance of 24-hour-preserved asphyxiated canine hearts. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 440-444.
- 16) Shirakura R, Kamiike W, Matsumura A, et al. Multiorgan procurement from non-heart-beating donors by use of Osaka University cocktail, Osaka rinse solution, and the portable cardiopulmonary bypass machine. *Transplant Proc* 1993; 25: 3093-4
- 17) Fukushima N, Shirakura R, Ohtake S, et al. Studies of the multiorgan procurement system from non-heart-beating donors. *Transplant-Proc.* 2000 Mar; 32(2): 281-4
- 18) Suzuki K, Sawa Y, Kaneda Y, et al. In vivo gene transfection with heat shock protein 70 enhances myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in rat. *J Clin Invest.* 1997 Apr 1;99(7):1645-50.
- 19) Sakaguchi T, Sawa Y, Fukushima N, et al. A novel strategy of decoy transfection against nuclear factor-kappaB in myocardial preservation. *Ann Thorac Surg.* 2001 Feb;71(2):624-9; discussion 629-30.
- 20) 福嶋教偉。マージナルドナーシリーズ。 *Organ Biology.* 2007;14:220-225
- 21) 福嶋教偉、菊地耕三、小中節子、澤芳樹。我が国における脳死臓器提供におけるメディカルコンサルタントの役割。 *移植.* 2006;41(5): 529.
- 22) 福嶋教偉：虚血再灌流障害「心臓」外科と代謝、2006：40：175-182
- 23) 福嶋教偉、他。脳死臓器提供におけるドナー評価と管理の現状。 *移植* 2005；40：238
- 24) 福嶋教偉、他。脳死臓器移植を発展させるための課題と対策 脳死臓器提供におけるドナー評価と管理の現状。 *移植.* 2005；39：46
- 25) 日本の脳死ドナーの管理 脳死下臓器保存と Viability の観点から《心臓》 *Organ Biology* 2006; 13(1):9-23
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
特になし
  2. 実用新案登録  
特になし
  3. その他  
特になし

脳死臓器提供におけるドナー評価・管理に関する研究

研究代表者 福嶋 教偉 大阪大学大学院医学系研究科 薬理学分子医薬

研究の要旨

心臓移植は、他の治療法では治療できないような末期的な心不全患者に対する外科治療として欧米で確立してきた。1999年2月に心臓移植が再開され、これまで64例の心臓移植と1例の心肺同時移植が実施されたが、チャーター機の使用や地元の方々、消防隊、警察の協力により短縮されているとはいえ、搬送時間・全虚血時間は各々平均約2時間・3時間半かかっている。一方、我が国の脳死下臓器提供は極めて少なく、ドナー並びにそのご家族の意思を反映するためにも、可能な限り多くのドナー心が利用できるように考慮し、欧米に比較して多くのマージナルドナーからの心臓移植を行わなければならない。

そこで我が国ではより多くのドナーから臓器提供が可能となるような、独自のドナー評価・管理並びに摘出システムを、脳死臓器移植再開当初から行ってきた。具体的には、移植実施施設から評価チームを提供病院に派遣してドナーを評価し、必要に応じてドナー管理を行うことにより、可能な限り多くのドナー心が利用できるように努力している。特に平成14年11月以降は、メディカルコンサルタント(MC)が導入され、第一回目脳死判定以降に提供病院に派遣され、ドナーの評価を行い、第二回目脳死判定以降からドナー管理を行うようになっている。

本研究では、「臓器移植に関する法律」施行後実施された全ての脳死臓器提供事例(81件)を調査し、ドナーの評価・管理の状況を検討して、心臓移植後の成績と比較検討した。

81例の脳死ドナーの方から79例の心臓提供の申し出があり、64例の心臓移植と1例の心肺同時移植が実施された。残りの14例の心臓の提供を断念したが、その理由は、MC制度導入前に初期情報で判断したもの2例、MC制度導入後にMCの情報で判断したもの5例、MC派遣せずに初期情報で判断したもの2例(高齢・C型肝炎陽性各1例)摘出チーム派遣後第三次評価を行って判断したもの6例(MC導入前3例、後3例)であった。断念の理由は、ドナー年齢60歳以上5例(C型肝炎陽性1例含む)、心機能低下7例、高度心肥大・収縮能低下2例、高度冠動脈狭窄1例(摘出時の触診で判断)であった。

移植された65例の心ドナー(心肺同時移植のドナーを含む)のうち、49例のマージナルドナー(ドパミン10 $\mu$ g以上の使用29例、心肺蘇生の既往23例、年齢55歳以上9例、左室駆出率(LVEF)55%以下7例、感染症6例、蝸蝸心筋症1例、窒息によるドナーの死亡12例:重複あり)であった。しかし、primary graft failureによる死亡は一例もなく、最長8年4ヶ月の現在、44例が生存中である。1例が4ヶ月目に誤嚥性肺炎で、1例が4年目に肺炎で死亡している。

心臓移植症例64例の、1年、3年、5年、及び10年生存率は、各々98.3、98.3、97.8、及び97.8%であった。

臓器提供率について、心臓(80.2%)以外についても検討すると、腎臓90.1%、肝臓72.8%、膵臓76.0%、肺63.3%と高い水準を示していた。臓器提供率を米国と比較すると、腎臓は同定で、肝臓は少なかった(脂肪肝、ショック肝が多いため)が、心臓、膵臓、肺は3~4倍の臓器提供率であった。それぞれの移植後の成績も欧米の成績と遜色なかった。

わが国独自のドナー評価・管理の結果、非常に高い臓器提供率と移植後成績を上げることができたが、さらに欧米のデータを解析し、さらに臓器提供率と成績を向上できる方法を検討する方針である。

A. 研究目的

心臓移植は、他の治療法では治療できないような末期的な心不全患者に対する外科治療として欧米で確立してきた。1999年2月に心臓移植が再開され、これまで64例の心臓移植が実施されたが、チャーター機の使用や地元の方々、消防隊、警察の協力により短縮されているとはいえ、搬送時

間・全虚血時間は各々平均約2時間・3時間半かかっている。一方、我が国の脳死下臓器提供は極めて少なく、ドナー並びにそのご家族の意思を反映するためにも、可能な限り多くのドナー心が利用できるように考慮し、欧米に比較して多くのマージナルドナーからの心臓移植を行わなければならない。

そこで我が国ではより多くのドナーから臓器提供が可能となるような、独自のドナー評価・管理並びに摘出システムを、脳死臓器移植再開当初から行って来た。具体的には、移植実施施設から評価チームを提供病院に派遣してドナーを評価し、必要に応じてドナー管理を行うことにより、可能な限り多くのドナー心が利用できるように努力している。特に平成14年11月以降は、メディカルコンサルタント(MC)が導入され、第一回目脳死判定以降に提供病院に派遣され、ドナーの評価を行い、第二回目脳死判定以降からドナー管理を行うようになっていく。

本研究では、「臓器移植に関する法律」施行後実施された全ての脳死臓器提供事例(81件)を調査し、ドナーの評価・管理の状況を検討して、心臓移植後の成績と比較検討した。

## B. 研究方法

「臓器移植に関する法律」施行後実施された全ての脳死臓器提供事例(81件)を調査し、ドナーの評価・管理の状況を検討して、心臓移植後の成績と比較検討した。

## C. 研究結果

### 心ドナーの臓器評価の実状(表1)

#### 1. 第一次評価

まず、提供病院などからドナー情報があつた時点で、日本臓器移植ネットワーク(JOT)コーディネーター(Co)は提供病院に赴き、本人及び家族の臓器提供の意思の確認を行うとともに、ドナーの絶対的禁忌事項がないかどうかを確認する。

ドナーの絶対的禁忌事項とは、①悪性腫瘍(原発性脳腫瘍などで完治したものは除く)、②活動性の重症感染症(敗血症)、③HIV抗体陽性である。

表1: 脳死下臓器提供におけるドナー評価の流れ

- ・ ドナー情報
  - ↓ 1次評価: ドナー適応基準 ドナーとして妥当か?
- ・ 家族の意思確認
- ・ 第一回目脳死判定
  - ↓ 2次評価: 各臓器機能評価 どの臓器が移植可能?
- ・ 第二回目脳死判定
- ・ レシピエント意思確認 初期情報シート(1・2次評価まとめ)
- ・ 摘出チーム到着
  - ↓ 3次評価: 各移植施設が評価
- ・ 摘出前ミーティング
  - ↓ 最終評価
- ・ 臓器摘出

また、厚生労働省は、Creutzfeldt-Jacob病、West Nile病を除外するために海外渡航歴を考慮した基準を独自に作っているため、たとえ医学的その可能性が低いと考えられても、その基準に従わなくてはならない。

表2. 心ドナーの適応基準 必要条件

- a) 年齢: 上限を60歳とする。
  - ただし、男45歳、女50歳以上の場合、冠状動脈疾患がないことを冠状動脈造影等にて確認する。
- b) カテコラミンの質および量:
  - 1) DOA 10 $\mu$ /kg/min 相当以下を基準とする
  - 2) DOAとDOB併用例の場合は合計で判断
  - 3) アドレナリンの使用例についても、ピトレッシンとの併用例でAD 0.005 $\mu$ g/kg/min 以下に相当すると判断 (移植担当医が最終判断) した場合は可とする。  
ノルアドレナリンが必要な場合は不可とする。
- c) 収縮期血圧: 90mmHg 以上が望ましい
- d) 心停止5分以上、胸部(特に心外傷)

尚、菌血症だけでは絶対禁忌ではないので、②の基準を JOT Co だけで判断するのは困難である。腎・脾移植のように、待機患者の生命予後の良い臓器移植では、菌血症だけで絶対禁忌となるが、心では有効な抗菌剤があるグラム陽性菌であればドナー適応とすることが多い。これは最終的に移植実施施設ごとに基準が違うので、菌血症だけで第一次評価でドナー禁忌と判定してはいけない。心ドナーの適応条件としては、表2に示すような基準があるが、これに従うと大半のドナー臓器は不適となるのが現状である。従って、この条件に合わないドナーの中から移植可能な境界領域のドナー、すなわちマージナルドナーを評価し、移植に結びつけることが重要である。これまでの64例の心臓移植中、49例のマージナルドナーから心臓移植が実施されているが、グラフと不全で死亡した症例はない。

#### 2. 第二次評価

第一回目の法的脳死判定が終了した時点で、感染症検査、各臓器の機能検査、HLA検査を行い、MCの協力・指導を得ながらドナーとして適当であるか否かを確認する。

以前は、第二回目の脳死判定終了後でないとMCが直接ドナー評価できなかった。しかし、より有効にドナー評価ができるように、2002年11月(22例目)以降 JOT の委嘱を受けた MC を第一回目の脳

死判定以後提供病院に派遣し、直接ドナー評価できるようにした。MCは、各種検査データを確認した上、不足な検査をオーダーしたり、自身で心臓・腹部超音波検査を行ったり、移植施設への意思確認までに十分な評価を行うように努めている(表3)。さらに、2003年9月(25例目)以降は必要に応じてMCが1回目の脳死判定後臓器提供病院に派遣され、2回目の脳死判定までにドナー評価を、死亡宣告後にドナー管理を提供病院のスタッフの協力の下、行っている。

第2回目の脳死判定が終了した時点で、上位候補者(多くは第3候補者まで)の登録されている移植実施施設にコンタクトパーソンに連絡を取り、候補者の移植の意思確認を行う。その臓器を担当するJOT Coは、コンタクトパーソンには、ドナーの年齢・性、死因、簡単な臨床経過、簡単な心機能評価の説明を行い、初期情報を送る場所を指定して、FAXする。その情報を元に、移植実施施設では、ドナーの可否を判断し、移植希望者本人並びに家族の意思確認を行い、移植施設内の諸状況を把握した上で、移植実施可能と判断した場合には、JOTに移植を実施する旨を連絡してくることになっている。MCが派遣できるようになってからは、移植施設が必要と考えた場合には、MCの評価を電話で確認してから、意思確認を行うこともできるようになった。これにより、摘出チームの空振り(評価だけの派遣)は減少し、提供までの時間の軽減、移植施設の軽減に繋がっている。

可能な限り多くの臓器を摘出することを基本としているので、第二回脳死判定前に提供施設に派遣されたMCがドナー臓器として不適と判断されていない限り、移植実施施設は摘出チームを派遣し、第三次評価を独自で行うことになっている。



### 3. 摘出チームの派遣

移植実施が決定すると同時に、摘出班を結成する。当院の摘出班は、術者2名、灌流液担当者1名、連絡係1名で構成され、提供病院から麻酔医の協力が得られないときには、いずれかの摘出班

が麻酔科1名を随伴する。これまで国循との協力で行ってきたので、国循の医師が1-2名も同行している。後述するが、可能な限りドナー心を有効利用するためには、自分たちでドナー心評価することが重要であり、心エコー検査等のドナー心評価のできる医師が同行している(国立循環器病センターは循環器内科医が1名同行)。

### 4. 心ドナーの第3次評価

胸部レントゲン写真では、心拡大の有無、胸腔内感染症の有無、胸水、胸部臓器損傷の有無を確認する。脳死患者の心電図(12誘導)がまったく正常の心電図であることは稀であり、非特異的なST変化やT波変化は問題としないが、あきらかな病的Q波又は不整脈を認めるものは望ましくない。クレアチニンフォスフォキナーゼ(CPK-MB)も心筋障害の評価の参考にする。

表3. ドナー評価のための検査

- 脳死完成時の血行動態(心肺蘇生の有無)
- 感染症などの禁忌事項のないことの確認
- 血行動態の解析
- 使用カテコラミン、血圧、CVP、尿量など
- 胸部レントゲン写真
- 心電図
- 超音波検査(心臓・腹部)
- 血清CPK-MB
- できれば胸部腹部CT検査(冠動脈性状)

心エコー図(UCG)が最も重要で、軽度の房室弁逆流、壁運動の異常(例えば中隔のhypokinesis)、わずかな心嚢液は一般的に問題とならないが、房室弁逆流、心室壁運動(中隔、後壁)、左室駆出率(EF)、fraction shortening(FS)、心室容積、心室重量を測定して、心機能がドナー心として適当であるか否かを検討する。左心系の中等度以上の弁逆流、壁の明らかな不斉運動などを認める場合には、心ドナーとして用いない。

多量のカテコラミンが使用されているときには漸減して心機能が維持されていることを確認する。抗利尿ホルモン(ADH)はアドレナリン受容体の親和性を高める作用があるので、ADHを補充するとカテコラミン量を減量できることが多い。第6例目の提供者の場合には、脳死判定後ADHを開始して、アドレナリンの投与量を漸減し、最終的にアドレナリンを中止してから心機能を評価して移植を決定した。このような細やかなドナー心評価を行うためにも移植施設独自の評価システムが必要である。脳死状態でも使用されているカテコラミンが多いと心臓のアドレナリン受容体密度が減少

するので、可能な限りカテコラミン使用量を減少させてからドナー心を摘出した方がよい。

男45歳、女50歳以上の場合、冠状動脈疾患がないことを冠状動脈造影等にて確認することが望ましいが、冠動脈造影検査が施行できる提供病院は極めて少ないので、できない場合には開胸後に行う最終評価の視診・触診に判断を委ねる。明らかな冠動脈硬化がある場合には、触診で硬い冠動脈を触れることができるので、触診は重要である。

第3次評価、開胸後の最終評価により、ドナー心として適当でないことが判断され、心臓移植のドナーにならないこともある。極端な場合には、心臓摘出後、心内を検索して心ドナーとして適当でない場合もありうるが、一般的には開胸直後の触診・視診で心ドナーとして適当と判断されれば、レシピエントの麻酔導入・執刀が開始される。

## 5. ドナーの管理と検査

ドナー臓器の機能を温存するための管理は、第2回目の脳死判定が行われ、かつ家族の臓器提供への同意が得られてから開始する。心臓の場合には、脳死完成時及びそれに引き続くショックのために心筋が障害されているので、循環動態をうまく維持してやれば、必ずしも早急に摘出術を開始する必要はない。むしろ stunning が改善されてから摘出した方がよい。

心機能の保全是、前負荷および後負荷の調節によって行い、必要に応じて ADH を投与して、カテコラミンの投与量を最低維持量（可能な限りドパミン 10  $\mu$ g/kg/min 以下）にとどめる。平均動脈圧を 80mmHg 程度又は収縮期血圧を 90mmHg 以上（但し 120mmHg 以下）、中心動脈圧：5-10 cmH<sub>2</sub>O に保つ（他臓器を考慮した場合には 8-12cmH<sub>2</sub>O）に保つ。低血圧に対しては原則的にドパミンを投与する。状況に応じて輸血も行う（ヘマトクリットは 30% 以上に保つ）。脳死者は心臓や血管への神経反射が消失するため、体位変換・気管内吸引（気道内圧の変動で、肺の血液還流が変動）などで血圧が変動しやすい。このような状態で、ADH の投与により、尿量を 1-2 ml/kg くらいにコントロールすると、水分バランスの出納が安定し、血行動態が安定することが多い。

呼吸の管理は、PaO<sub>2</sub> を 70-100 mmHg 以上（SaO<sub>2</sub> で 95%以上）、PaCO<sub>2</sub> を 40 mmHg 前後、pH を 7.35-7.45 に保つ。気道への神経反射（咳嗽反射など）が消失するので、定期的な体位変換と気道内吸引は肺感染症・無気肺の予防で重要である。脳死下で十分な呼吸の管理を行うためにも、ADH の投与は有用である。脳死状態では、低体温、低カリウム血症になりやすいので、体温、電解質の補正も重要である。褥創予防の体位変換、感染予防のためのカテーテル、気道系、創部、褥創のケアも大切

である。感染が疑われるときには、可能であれば検査を依頼する。

## 6. 臓器摘出ミーティング

これは我が国独自のシステムであるが、各摘出チームが移植臓器の評価を終えた後、提供病院管理責任者・主治医、手術部看護婦、麻酔医（呼吸循環管理医）、各摘出班、JOT Co 等が一同に集まって摘出術に関する会合を行っている。自己紹介の後、各臓器の摘出手順、切離線（肺動脈、大動脈、上下大静脈）・ドレナージ法、薬剤（抗生剤、ヘパリン、ステロイド）の投与量・時期、臓器の搬送方法・予定時刻の確認を行っている。これにより、非常にスムーズな摘出手術が行われている。この会合の結果、摘出手術開始時刻が決定され、さらにはレシピエントの手術開始時刻が決定される。

脳死患者の摘出時の呼吸循環管理に携わった経験のある麻酔医は我が国にはまだ少ないので、この時点で管理方法などを周知しておくことが重要である。

## 7. ドナー心摘出手術と呼吸循環管理

摘出手術開始と同時にメチルプレドニゾロン 1g と抗生剤（時には入室直前に投与されている）を呼吸循環管理医が投与する。心、肺（時に 2 施設）、肝、脾、腎、時に小腸の平均 4.4 施設の摘出班が入ることになるので、呼吸循環管理医、術者、手術器械だし（当院では医師）及び外回りの看護師、灌流担当医、連絡担当医、JOT Co など総勢 20 名以上が 1 つの手術室に入って手術は進められる。

胸骨正中切開で開胸し、視診・触診で最終評価を行う。我が国の場合、ドナーの冠動脈造影は行わないので、主要冠動脈を触診し冠動脈硬化がないことを確かめることは重要である。また肉眼的に拍動異常（壁運動の不整、不整脈など）、心臓の外傷・出血の有無、心嚢液の量・性状を観察し、心ドナーとして妥当かどうかを判定する。心臓を剥離し、他の臓器の摘出準備が整った時点で、ヘパリン（4 mg/kg）を投与後、灌流用カテーテルを上行大動脈に挿入する。大動脈を遮断して心停止後、左房、大動脈、肺動脈の順に切離し、心を摘出し、心保存液の入った 3 重のイレウスバックに入れて搬送する。

マージナルドナーが多いので、心停止、心保存にはより注意が必要である。上下大静脈を切開して十分に心臓を虚脱させてから大動脈遮断して、可能な限り心停止液の灌流圧を下げる、心保存液に浸ってから大動脈遮断鉗子と灌流用のカニューラを除去して空気が冠動脈内に入らないようにする、氷が直接心臓にあたらないようにする、保存液内に血塊や組織などをいれない、などを徹底す

ることが重要である。

## 8. 臓器搬送

心臓の虚血時間が4時間以内になるように、搬送には遠方ではチャーター機(22回)、近郊ではヘリコプター(6回)や緊急自動車(1回)が用いられている。地元の方々、警察、消防局の方々協力もあり、搬送時間は平均2時間、全虚血時間は平均3時間半であった。

虚血時間を短くするためには、臓器摘出から搬送終了に至るまで、その経過を頻回に移植施設と連絡を取りながら、並行してレシピエントの手術を行う必要があり、連絡担当者の役割は重要である。虚血時間を短くするために、ドナー心到着までに体外循環が開始することも多い。

ここでは移植手術については省略するが、再灌流障害を軽減するには、大動脈遮断解除直前に白血球除去 terminal blood cardioplegia を投与することは有用である。

## 9. 心臓移植の成績

81例の脳死ドナーの方から79例の心臓提供の申し出があり、64例の心臓移植と1例の心肺同時移植が実施された。残りの14例の心臓の提供を断念したが、その理由は、MC制度導入前に初期情報で判断したもの2例、MC制度導入後にMCの情報で判断したもの5例、MC派遣せずに初期情報で判断したもの2例(高齢・C型肝炎陽性各1例)摘出チーム派遣後第三次評価を行って判断したもの6例(MC導入前3例、後3例)であった。断念の理由は、ドナー年齢60歳以上5例(C型肝炎陽性1例含む)、心機能低下7例、高度心肥大・収縮能低下2例、高度冠動脈狭窄1例(摘出時の触診で判断)であった。

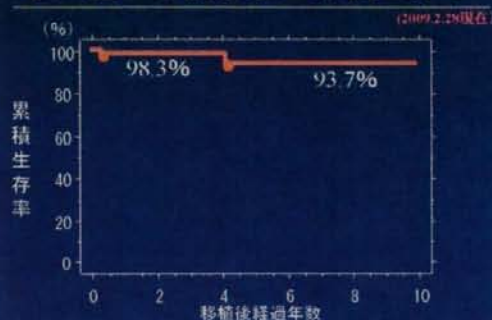


移植された65例の心ドナー(心肺同時移植のドナーを含む)のうち、49例のマーギナルドナー(ドパミン10 $\mu$ 以上使用29例、心肺蘇生の既往23例、年齢55歳以上9例、左室駆出率(LVEF)55%

以下7例、感染症6例、蝸壺心筋症1例、窒息によるドナーの死亡12例(重複あり)であった。しかし、primary graft failureによる死亡は一例もなく、最長8年4ヶ月の現在、44例が生存中である。1例が4ヶ月目に誤嚥性肺炎で、1例が4年目に肺炎で死亡している。

心臓移植症例64例の、1年、3年、5年、及び10年生存率は、各々98.3、98.3、97.8、及び97.8%であった。

## 我が国の心臓移植の累積生存率



## D. 考察

Huangら<sup>7)</sup>によると心臓移植後に多量のカテコラミンの使用又は機械的循環補助を要するドナー側の危険因子として、窒息による死亡、LVEF65%以下、心肺蘇生時間を上げている。当院15例の経験をまとめると、マーギナルドナー(ドパミン10 $\mu$ 以上の使用9例、心肺蘇生の既往7例、年齢55歳以上3例、左室駆出率(LVEF)55%以下1例、感染症2例、窒息によるドナーの死亡6例(重複あり)が13例と多い。この中で、術後グラフト不全で一時的に機械的循環補助を必要としたものが3例、アドレナリンの静脈投与を必要としたものが1例あったが、すべて心不全は改善した。グラフト不全の発生例と非発生を比較したところ(表6)、発生例で多量の強心剤使用ドナーが有意に多く(P=0.025)、心肺蘇生の既往が多い傾向にあった(P=0.067)。尚、ドナー年齢、窒息によるドナーの死亡には有意の差はなかった。利便性を理由に、10例目以降は心保存液をmodified Collins M液(MCS)からCelsior液に変更したが、グラフト不全の発生に差はなかった。

以上、グラフト不全による死亡がなかったが、マーギナルドナー、特に強心剤の多いドナーや心肺蘇生の既往のあるドナーでは移植後により厳重な管理を要する可能性が高いので、摘出時にEFが正常化している場合でも注意を要する。

さて、臓器提供率について、心臓(80.2%)以外についても検討すると、腎臓90.1%、肝臓72.8%、

脾臓 76.0%、肺 63.0%と高い水準を示していた。臓器提供率を米国と比較すると、腎臓は同定で、肝臓は少なかった（脂肪肝、ショック肝が多いため）が、心臓、脾臓、肺は3~4倍の臓器提供率であった。

### 臓器提供率 日米の比較

(2009.12.31現在)

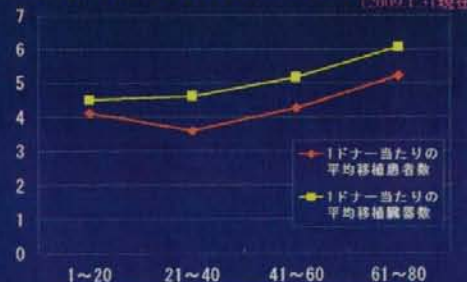
	米国(1999-2004)		日本	
	ドナー数	提供率	ドナー数	提供率
全臓器	6457		81	
腎	5754	89.1%	73	90.1%
肝	5682	88.0%	59	72.8%
心	2120	32.8%	65	80.2%
脾	1773	27.5%	57	76.0%
肺	962	14.9%	51	63.0%

\*: 臓器移植開始後の提供希望者は75例

臓器提供率を増加させたため、ドナー一人当たりの提供臓器数、移植患者数も米国に比して高かった。この数値は、漸増し、メディカルコンサルタント導入以前の1~20例目の平均は各々4.5臓器、4.1人で会ったのに対し、61~80例目は各々6.1臓器、5.2人であった。

### 我が国の脳死臓器提供数の推移

(2009.12.31現在)



米国: 1ドナー当たりの平均移植臓器数 3.05

臓器提供率の増加に伴い、移植後の成績が低下すれば問題となるが、下図のごとく、各臓器の移植後の成績は遜色のないものであった。

今年度、米国他の臓器提供施設を視察した際、わが国の臓器提供率と成績を紹介したところ、非常に高い評価を得、現地でもわが国の制度を導入したいという批評をもらった。

### 法施行後実施された脳死臓器移植

(2008.12.31現在)

移植者数	クラフト	日本		米国		
		1年生存率	3年生存率	1年生存率	3年生存率	
心	60	2	98.0	98.0	87.7	79.1
肝	58	13	76.1	72.6	86.3	78.0
腎	132	13	85.3	78.5	89.0	77.8
肺	53	13	73.2	66.1	83.3	62.9
脾	52	4	86.2	79.9	91.8	84.2
計	316	45				

日本の生存率は2008.3.31現在の成績

### E. 結論

我が国における心臓提供の現状を解析した。我が国のドナー不足は極めて深刻であり、移植施設独自の評価・管理を行うことにより、マージナルドナーを移植した例を含めてグラフと不全による死亡症例は無い。また我が国のドナー不足は極めて深刻であり、心保存の安全許容時間をさらに延長する試みや、Non-heart-beating donorからの心臓移植の臨床応用が期待される。

最後に、これまでの心臓提供がスムーズに行われ、心臓移植を受けた患者さんが全て生存されているのも、ドナーの方、並びにその意思を尊重して提供を英断された御家族、提供施設の方々、そしてJOT Coのお陰であり、そのことに改めて感謝の意を表してこの報告を終える

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) N Fukushima, et al. Strategies for maximizing heart and lung transplant opportunities in Japan. Transplant Proc 2009;41:273-276.
- 2) 福嶋教偉. 脳死臓器摘出手技 心臓・肺。今日の移植。2008; 21: 419-423.

#### 2. 学会発表

- 1) N Fukushima, et al. Strategies for maximizing heart and lung transplant opportunities in Japan 国際移植学会 (2008.8) (シドニー)
- 2) 福嶋教偉, 他. わが国におけるマージナルドナーからの肺移植の成績と問題点、ドナー管理の効果。日本移植学会 (2008.9) (大阪)
- 3) N Fukushima, et al. Japanese strategies for maximizing heart and lung donor availabilities. 日韓移植シンポジウム (2008.10) (ソウル)
- 4) 福嶋教偉, 他. 心臓移植における保存と再灌流



3. 参考文献
- 1) Matsuda H, Fukushima N, Sawa Y, et al. First brain dead donor heart transplantation under new legislation in Japan. 日本胸部外科学会雑誌. 1999 Oct; 47(10): 499-505
  - 2) Kitamura S, Nakatani T, Yagihara T, et al. Cardiac transplantation under new legislation for organ transplantation in Japan: Reports of two case. 日本循環器学会雑誌 64:333-339, 2000.
  - 3) 松田 暉、福嶋教偉、大竹重彰、他。臓器移植法後実施された心臓移植と今後の展望。心臓。2000; 32: 845-853.
  - 4) Fukushima N, Shirakura R, Nakata S, et al. Failure of rapid autonomic augmentation of cardiac performance in transplanted hearts. Transplant Proc. 1998 Nov;30(7):3344-6. No abstract available.
  - 5) Altura BM, Altura BT. Vascular smooth muscle and neurohypophyseal hormones. Fed Proc 1977;36:1853-60.
  - 6) Kinoshita Y, Okamoto K, Yahata K, et al. Clinical and pathological changes of the heart in brain death maintained with vasopressin and epinephrine. Pathol Res Pract. 1990 Feb;186(1):173-9
  - 7) Iwai A, Sakano T, Uenishi M, et al. Effects of vasopressin and catecholamines on the maintenance of circulatory stability in brain-dead patients. Transplantation. 1989 Oct;48(4):613-7.
  - 8) Sakagoshi N, Shirakura R, Nakano S, et al. Serial changes in myocardial beta-adrenergic receptor after experimental brain death in dogs. J Heart Lung Transplant 1992;11:1054-8.
  - 9) Fukushima N, Sakagoshi N, Ohtake S, et al. Effects of exogenous adrenaline on the number of the beta-adrenergic receptors after brain death in humans. Transplant Proc 2002;34:2571-4.
  - 10) Fukushima N, Shirakura R, Nakata S, et al. Effects of terminal cardioplegia with leukocyte depleted blood on heart grafts preserved for 24 hours. J Heart Lung Transplant 1992;11:676-82.
  - 11) Fukushima N, Shirakura R, Nakata S, et al. Study of efficacies of leukocyte-depleted terminal blood cardioplegia in 24-hour preserved hearts. Ann Thorac Surg 1994;58:1651-6.
  - 12) 福嶋教偉、白倉良太、榊田 悟他。日本臓器移植ネットワーク拡大およびドナーソース拡大のための長時間心保存法の確立。今日の移植。1996; 9(6): 605-611.
  - 13) Shirakura R, Matsuda H, Nakano S, et al. Myocardial energy metabolism in asphyxiated canine hearts preserved for 24 hours. Transplantation 1992; 53: 1215-8
  - 14) Shirakura R, Matsuda H, Nakata S, et al. Prolonged preservation of cadaver heart with Belzer UW solution: 24-hour storage system for asphyxiated canine hearts. Eur Surg Res 1990; 22: 197-205
  - 15) Shirakura R, Matsuda H, Nakano S, et al. Cardiac function and myocardial performance of 24-hour-preserved asphyxiated canine hearts. Ann Thorac Surg 1992; 53: 440-444.
  - 16) Shirakura R, Kamiike W, Matsumura A, et al. Multiorgan procurement from non-heart-beating donors by use of Osaka University cocktail, Osaka rinse solution, and the portable cardiopulmonary bypass machine. Transplant Proc 1993; 25: 3093-4
  - 17) Fukushima N, Shirakura R, Ohtake S, et al. Studies of the multiorgan procurement system from non-heart-beating donors. Transplant-Proc. 2000 Mar; 32(2): 281-4
  - 18) Suzuki K, Sawa Y, Kaneda Y, et al. In vivo gene transfection with heat shock protein 70 enhances myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in rat. J Clin Invest. 1997 Apr 1;99(7):1645-50.
  - 19) Sakaguchi T, Sawa Y, Fukushima N, et al. A novel strategy of decoy transfection against nuclear factor-kappaB in myocardial preservation. Ann Thorac Surg. 2001 Feb;71(2):624-9; discussion 629-30.
  - 20) 福嶋教偉。マージナルドナーシリーズ。Organ Biology. 2007;14:220-225
  - 21) 福嶋教偉、菊地耕三、小中節子、澤芳樹。我が国における脳死臓器提供におけるメディカルコンサルタントの役割。移植。2006; 41(5): 529.
  - 22) 福嶋教偉。虚血再灌流障害「心臓」。外科と代謝。2006; 40; 175-182
  - 23) 福嶋教偉、他。脳死臓器提供におけるドナー評価と管理の現状。移植 2005; 40: 238

- 24) 福寛教偉、他。脳死臓器移植を発展させるための課題と対策 脳死臓器提供におけるドナー評価と管理の現状。移植. 2005 ; 39 : 46
- 25) 日本の脳死ドナーの管理 脳死下臓器保存と Viability の観点から《心臓》 Organ Biology 2006; 13(1):9-23

- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
特になし
  2. 実用新案登録  
特になし
  3. その他  
特になし

脳死下臓器提供における提供病院への支援に関する研究

研究分担者 久志本 成樹 日本医科大学 准教授

研究要旨

臓器提供施設での提供手続き円滑化をすすめるために、法的脳死判定と脳死判定後のドナー管理に関する施設外からの支援体制のあり方とその意義を検討することを目的として、アンケート調査を行った。平成20年10月末までに法律に基づいた脳死判定、脳死下臓器提供を経験した施設のうち、病院名が公表されている、あるいは、報道、インターネットなどから抽出しうる60施設を対象として、1)各施設の規模と脳死に関わったスタッフの内容、2)法的脳死判定とこれに際しての施設外からの支援、3)法的脳死判定手続きの救急・診療業務への影響、4)ドナー管理に際しての施設外からの支援、5)ドナー管理に際しての救急・診療業務への影響に関してアンケートを行い、以下の結論を得た。

法的脳死下臓器提供が日常的な業務とは言えない現在の状況においては、

- 提供施設におけるスタッフの負担軽減、日常診療への影響の減少、および地域救急医療体制の維持のために
- 各施設での初回臓器提供時のみでなく、2回目以降においても
- 法的脳死判定および脳死判定以後のドナー管理のサポート体制を確立することが求められる。

さらに、支援体制として確立するためには、

- ⑦ 支援医師の資格認定および登録
- ⑧ とくに脳死判定支援における脳波測定への補助の必要性の再認識
- ⑨ 無償の volunteer である医師個人の尽力に依存しない

などを十分に考慮することが必要であろう

A. 研究目的

欧米に遅れること30年、わが国においても平成9年10月の臓器移植に関する法律、いわゆる“臓器移植法”の施行により、脳死下の臓器提供、臓器移植が開始された。現在(平成21年1月末日)までに法的脳死下臓器提供が80例において施行された。法律に基づいた脳死判定、臓器提供の手順は法律の運用に関する指針(ガイドライン)に詳細に記載されている。それらの手順から逸脱すると臓器提供施設は社会的批判を受けることになり、事後検証あるいはマスコミにひとつでもミス指摘されないように手続きを遂行することが、臓器提供施設において最も注意の払われることである。一方で、一人の患者の終末期ケアにおいて、患者の選んだ選択肢を大切にしたいという姿勢、臓器提供の意思を有する患者の望みを叶えようという思いが、長時間を要し、社会的批判の対象となりうる法的脳死判定、臓器提供手続きを支えている。すでに行われた厚生労働省科学研究により、臨床的脳死診断から臓器摘出手術までの長時間を要する手続きが提供施設、患者家族への精神的・肉体的負担となり、提供臓器の viability を低下させる可能性のあることが指摘

されており、さらなる臓器提供施設での提供手続き円滑化が求められる。

臓器移植法に基づいた臓器提供は、1)大学附属病院、2)日本救急医学会指導医指定施設、3)日本脳神経外科学会専門医訓練施設 A 項、4)救命救急センターの4類型のみに限られているものの、施設規模はさまざまである。そして、各地域における中核的機能を有する提供施設において、脳死判定手続きが他の患者の診療、地域救急医療体制の維持へ大きな支障となりうることを学会などで報告されている。また、法的脳死判定手続きとドナー管理が、当該診療科のみでなく施設内複数診療科の協力のもとに行なわれても外来・病棟・ICUでの診療、地域救急医療体制の維持に支障をきたしうるということが報告された。このように、法的脳死判定、臓器提供の手続きによる負担、通常の診療業務への支障の程度なども施設により大きく異なることが考えられる。

当研究班では、臓器提供施設での提供手続き円滑化のために脳死判定と脳死判定後のドナー管理に関する、施設外からの支援体制のあり方、その意義を検討することを目的とした。

## A. 研究方法

平成20年10月末までに法律に基づいた脳死判定、脳死下臓器提供を経験した施設のうち、病院名が公表されている、あるいは、報道、インターネットなどから抽出しうる60施設を対象として、アンケート調査を行った。回収率は60% (36施設/60施設)であった。複数回の法的脳死下臓器提供の経験施設では、初回提供手続きに関する回答とした。

アンケート内容は、1)各施設の規模と脳死に関わったスタッフの内容、2)法的脳死判定とこれに際しての施設外からの支援、3)法的脳死判定手続きの救急・診療業務への影響、4)ドナー管理に際しての施設外からの支援、5)ドナー管理に際しての救急・診療業務への影響に関するものである。

## B. 研究結果

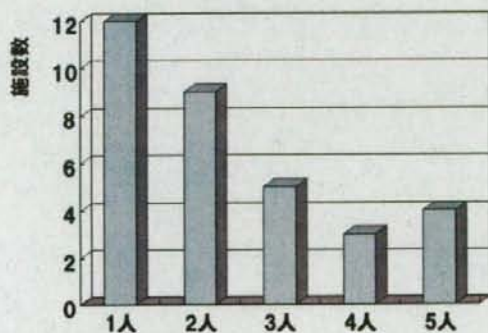
### 1) 施設規模と対応スタッフ

回答の得られた36施設は、大学附属病院16施設(全施設で救命救急センターを設置)、救命救急センター30施設、日本脳神経外科学会専門医訓練施設A項のみに該当4施設であった。病床数は100~1192床、中央値724床である。

脳死下臓器提供の行われた当該診療科の専任医師数は以下の通りであり、5人以下の専任医師数で運営されている施設が36%を占め、15人以上の施設は5施設のみであった。

5人以下	13 施設
6~10人	13 施設
11~15人	5 施設
16~20人	3 施設
20人以上	2 施設

また、臨床的脳死診断以降、法的脳死判定、ドナー管理および家族の対応などを主な業務とした医師(外来や他の入院患者の診療、救急診療を通常通り行うことが不可能であったもの)数は図に示すとおりであり、約60%の施設では2人以下の医師による対応を行っていた。



### 2) 脳死判定手続きと施設外からの支援

アンケート回答36施設中、法的脳死判定手続きに際して、施設外からの支援を受けた施設は10、施設内スタッフのみですべての手続きをおこなった施設は26施設であった。

施設外から支援を受けた10施設での支援内容をみると、脳波測定のみ7施設、脳波測定以外の手続き2施設、そのいずれもの支援が1施設であった。支援を受けた10施設中4施設、支援を受けなかった26施設中16施設で、脳死判定が円滑に行われたと感じられていた。円滑ではなかった点は、以下のように脳波測定に関するものが最も高頻度であった。

#### 法的脳死判定が円滑でなかったと感じられた内容

●脳波測定(ハムを除くための測定法、脳波の解釈を含む)	11施設
●判定手順	1施設
●脳波以外の判定項目の準備	5施設
●その他	1施設

初回の法的脳死判定手続きに際して、人的・物的支援があった方がよかった、あるいは、あつてよかったと感じられた施設は36施設中23施設であり、施設として2回目以降の法的脳死判定においても支援チームによるバックアップを望むかの質問に対しては、1/3を超える施設で、支援を望むとの回答が得られている。

はい	13 施設
いいえ	14 施設
どちらともいえない	9 施設

### 3) 法的脳死判定後ドナー管理と施設外からの支援

法的脳死判定後のドナー管理に関する medical consultant 制度(施設外医師によるドナー管理の積極的支援体制)は2003年10月より導入されているが、今回のアンケート回答36施設中、初回臓器提供時にドナー管理の支援を受けた施設は5施設のみであった。25施設では当該診療科の担当医、6施設では当該診療科以外の施設内医師によりドナー管理が行われていた。初回の法的脳死判定後のドナー管理に際して、支援があった方がよかった、あるいは、あつてよかったと感じられた施設は36施設中21施設であった。

### 4) 法的脳死判定および脳死判定後のドナー管理の通常診療への影響と施設外支援

臨床的脳死診断以降、法的脳死判定の手続き中に通常の診療へ支障をきたしたかの質問に対して、なら支障をきたさなかった施設は3分の1の12施設にとどまり、病棟あるいはICUでの診療にもっとも多くの影響があり、地域救急医療の中核的施設で