

著者：小林英司（国際移植学会 翻訳：日本移植学会アドホック翻訳委員会）
題名：臓器取引と移植ツーリズムに関するイスタンブール宣言(2008年5月2日，イスタンブール).
誌名：移植 43(5): 368-377,2008

著者：小林英司
題名：ポスト・イスタンブール宣言 ―アジアの臓器移植の現状を見て―.
誌名：移植移植 43(6): 408-410,2008

著者：小林英司、高原史郎
題名：渡航移植の制限―世界の潮流―
誌名：腎臓 32(2):72-77 2009

著者：小林英司
題名：イスタンブール宣言にかかわって わが国における早期移植の現況と将来展望
―脳死移植実施10周年を記念して― III. 臓器移植の倫理性
誌名：移植 44 Special Issue :S154-S157 2009

著者：小林英司
題名：The Declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism.
誌名：Exp Clin Transplant. Sep;6(3):171-179, 2008

著者：小林英司
題名：The Declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism.
誌名：Transplantation Oct 27;86(8): 1013-1018,2008

著者：小林英司
題名：The Declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism.
誌名：Nephrol Dial Transplant Nov;23(11): 3375-3380,2008

著者：小林英司
題名：The Development of the declaration of Istanbul on Organ Trafficking and Transplant Tourism.
誌名：Nephrol Dial Transplant Nov;23(11): 3381-3382, 2008

著者：小林英司

題名 : The Declaration of Istanbul on Organ Trafficking and Transplant Tourism.

誌名 : Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Sep; 3(5): 1227-1231. Epub 2008 Aug 13.

著者 : 小林英司

題名 : The Declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism.

誌名 : Kidney Int. 74(7): 854-859, 2008 Comment in: Kidney Int. 74(7): 839-840, 2008

著名 : 小林英司

題名 : The Declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism.

誌名 : Kidney Int. Aug 6, 2008 (Epub ahead of print)

著名 : 小林英司

題名 : Organ trafficking and transplant tourism and commercialism: the Declaration of Istanbul. The Lancet (in press). Steering Committee of the Istanbul Summit.

誌名 : The Lancet. 372(9632): 5-6, 2008

木内 哲也

著者 : 伊藤和幸、長井俊志、亀井秀弥、中村太郎、木内哲也.

題名 : 生体移植医療の実際-生体肝移植.

誌名 : 医学と薬学 61(3):304-313、2009.

著者 : Shunji Nagai, yuhiro Fujimoto, Hideya Kamei, Taro Nakamura, Tetsuya Kiuchi.

題名 : Mild hepatic macrovesicular steatosis may be a risk factor for hyperbilirubinaemia in living liver donors following right hepatectomy.

誌名 : Br J Surg. 96: 437-444, 2009.

著者 : Hiroyuki Sugimoto, Koichi Kato, Masashi Hirota, ShinTakeda, Hideya Kamei, Taro Nakamura, Tetsuya Kiuchi, Akimasa Nakao.

題名 : Serial measurement of Doppler hepatic hemodynamic parameters for the diagnosis of acute rejection after live donor liver transplantation.

誌名 : Liver Transplantation 15: 1119-1125, 2009.

著者 : Shunji Nagai, Ito M, Hideya Kamei, Taro Nakamura, Hisami Ando, Tetsuya Kiuchi.

題名 : Indirect immunohistochemical evaluation of graft fibrosis and interface hepatitis after pediatric liver transplantation.

誌名 : Pediatr Transplant 2009 (in press).

著者 : Shunji Nagai, Yasuhiro Fujimoto, Hideya Kamei, Taro Nakamura, Tetsuya Kiuchi.

題名 : Noninvasive positive pressure ventilation to prevent respiratory collapse after extubation:
clinical case reports.

誌名 : Transplant Proc 2009 (in press).

浅原 孝之

著者 : Yamamoto R, Ishikawa M, Tanaka N, Kamei N, Nakanishi K, Sasaki H, Nakamae T,
Mochizuki Y, Asahara T, Ochi M.

題名 : CD133+ cells from human peripheral blood promote corticospinal axon regeneration.

誌名 : Neuroreport. 2008 ;19(8):799-803.

著者 : Fathi F, Kermani AJ, Pirmoradi L, Mowla SJ, Asahara T.

題名 : Characterizing Endothelial Cells Derived from the Murine Embryonic Stem Cell Line CCE.

誌名 : Rejuvenation Res. 2008 ;11(2):371-8.

著者 : Mifune Y, Matsumoto T, Kawamoto A, Kuroda R, Shoji T, Iwasaki H, Kwon SM, Miwa M,
Kurosaka M, Asahara T.

題名 : Local Delivery of Granulocyte Colony Stimulating Factor-Mobilized CD34-Positive
Progenitor Cells Using Bioscaffold for Modality of Unhealing Bone Fracture.

誌名 : Stem Cells. 2008;26:1395-1405.

著者 : Kwon S, Eguchi M, Wada M, Iwami Y, Hozumi K, Iwaguro H, Masuda H, Kawamoto A,
Asahara T.

題名 : Specific jagged-1 Signal from Bone Marrow microenvironment is required for Endthelial
Progenitor Cell development for neovascularization.

誌名 : Circulation.2008;118:157-165.

著者 : Eguchi M, Masuda H, Kwon S, Shirakura K, Shizuno T, Ito R, Kobori M, Asahara T.

題名 : Lesion-targeted Thrombopoietin Potentiates Vasculogenesis by Enhancing
Motility and Enlivenment of Transplanted Endothelial Progenitor Cells via Activation of
Akt/mTOR/p70S6kinase Signaling Pathway.

誌名 : JMCC. in press

著者: Masuda H, Kalka C, Takahashi T, Yoshida M, Wada M, Kobori M, Itoh R, Iwaguro H, Eguchi M, Iwami Y, Tanaka R, Nakagawa Y, Sugimoto A, Ninomiya S, Hayashi S, Kato S, Asahara T.

題名: Estrogen-mediated endothelial progenitor cell biology and kinetics for physiological postnatal vasculogenesis.

誌名: Circ Res 2007, 101: 598-606.

著者: Sugimoto A, Masuda H, Eguchi M, Iwaguro H, Tanabe T, Asahara T.

題名: Nicotine enlivenment of blood flow recovery following endothelial progenitor cell transplantation into ischemic hind limb.

誌名: Stem Cells Dev 2007, 16: 649-56.

松山 晃文

著者: 松山晃文

題名: 「臓器移植・組織移植から再生医療へ—臓器・組織・細胞の procurement の観点から」
臓器移植法の研究: 第3章8: 町野朔編

出版社: 上智大学出版 2010 印刷中

著者: 松山晃文

題名: 再生医療と薬事法 臓器移植法の研究: 第3章9: 町野朔編

出版社: 上智大学出版 2010 印刷中

著者: 松山晃文

題名: 再生医療とそれに伴う行政施策

誌名: 今日の移植 2010;23(2)印刷中

著者: 松山晃文

題名: 再生医療の保険診療化 path 臓器移植法の研究: 第3章10: 町野朔編

誌名: 上智大学出版 2010 印刷中

著者: 松山晃文

題名: 再生医療実用化にむけた産学連携の新しいかたち—技術研究組合制度活用による再生医療イノベーションへの提案—

誌名: 再生医療 2010;9(1)95-99

著者: 松山晃文

題名: 再生医療製品の品質・安全性確保において「最低限必要とされる要求事項」の明示による再生医療実現と社会還元の加速を目指して—再生医療研究大国につぼんの再生医療大国への道のり—

誌名: 再生医療 2010;9(1)100-104

著者：松山晃文
題名：再生医療の現状
誌名：再生医療 2009;8(4)67-72

著者：松山晃文
題名：再生医療の実現化に向けて—制度論的検討—
誌名：再生医療 2009;8(3)85-89.

著者：松山晃文
題名：大学発シーズが成果を挙げられないのは何故か—知的財産の観点からの検討—
誌名：再生医療 2009;8(3)80-84.

著者：松山晃文
題名：再生医療に期待する—安全かつ有効な再生医療の実現を目指した産・官・学への期待—
誌名：再生医療 2008;7(1)31-35.

竹田 英樹

著者：竹田 英樹、 壬生 優子
題名：再生医療関連特許と iPS 細胞
誌名：日本知財学会誌 5(1) 2008 p5～12

遠藤 康浩

著者：遠藤康浩
題名：先端医療製品開発ガイドラインの日米欧における国際調和に向けて
誌名：日本再生医療学会雑誌 2010 年 5 月号掲載予定（採択済）

著者：遠藤康浩、田中紘一
題名：再生医療の現状分析：企業アンケート調査結果
誌名：日本再生医療学会雑誌 2010 年 2 月号掲載 105-110 頁

著者：Yasuhiro Endo, DVM, PhD, Akifumi Matsuyama, MD, PhD
題名：Balancing innovation vis-a-vis broader health care coverage: lessons from Japan
誌名：Science
※採択未定

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Selective Hemi-Portocaval Shunt Based on Portal Vein Pressure for Small-for-Size Graft in Adult Living Donor Liver Transplantation

T. Yamada^{a,*}, K. Tanaka^b, K. Uryuhara^b, K. Ito^c,
Y. Takada^a and S. Uemoto^a

^aDepartment of Surgery, Hepato-Pancreato-Biliary Surgery and Transplantation, Kyoto University, Kyoto, Japan

^bDepartment of Surgery, Kobe City General Hospital, Kobe, Japan

^cDepartment of Radiology, Kobe City General Hospital, Kobe, Japan

* Corresponding author: Takako Yamada,
kytacako@kcgh.gr.jp

We developed an algorithm of graft selection in which left lobe donation is considered primarily if the graft-to-recipient weight ratio (GRWR) is estimated to be greater than 0.6% in preoperative volumetry with utilization of a hemi-portocaval shunt (HPCS) based on portal vein pressure (PVP) more than 20 mmHg at the time of laparotomy. A total of 11 consecutive adult living donor liver transplantations with small-for-size graft according to our graft selection algorithm were performed between December 2005 and August 2007. Ten patients required HPCS using a vein graft all survived without small-for-size syndrome (SFSS) and shunt complications with a median follow-up of 296 days. One patient without HPCS died of chronic vascular rejection. In all cases, PVP were regulated successfully under 20 mmHg by HPCS. Graft volume reached in mean 84.3% of standard liver volume in right lobe grafts and mean 95.4% in left lobe grafts at 3 months after liver transplantation. Actuarial rate of shunt patency at 1, 3, 6 months and 1 year were 80%, 55%, 26% and 20%, respectively. Selective HPCS based on PVP is an effective procedure and results in excellent patient and graft survival with avoidance of SFSS in grafts greater than 0.6% of GRWR.

Key words: Left lobe graft, live donor transplantation, portal pressure, portosystemic shunt, small-for-size graft, small-for-size syndrome

Received 8 October 2007, revised and accepted for publication 19 December 2007

Introduction

Adult living donor liver transplantation (ALDLT) has been widely expanded in the world after the introduction of right lobe grafting (1–3). However, this expansion was hampered by the issues of morbidity and mortality in living donors undergoing right lobectomy (4,5). Some institutions, especially in Japan, were extending ALDLT using a left lobe graft (LLG) for selected patients (6,7).

With donor safety as a prime concern, we had utilized 39 LLGs in adult recipients. Ninety-day patient survival using LLG with less than 0.8% of graft-to-recipient weight ratio (GRWR) was only 54.5% in our experience at Kyoto University Hospital from 1994 to 2001 (8). These patients developed a typical small-for-size syndrome (SFSS), manifested by persistent hyperbilirunemia, coagulopathy, ascites, gastro-intestinal portal hypertensive bleeding and renal dysfunction after transplantation (9,10).

Although small-for-size graft (SFSG) is defined as less than 0.8% of GRWR (11), SFSS can occur in a range of GRWR 0.8–1% and in rare instances in grafts with greater than 1% of GRWR despite sporadic successes using small grafts less than 0.8% of GRWR. The factors that contribute to SFSS are multiple and not only include graft size, but also parenchymal steatosis, donor age, preoperative recipient condition, degree of portal hypertension and surgical complications. Furthermore, it has been reported that the increase in portal vein flow (PVF) and portal vein pressure (PVP) are important predictors of graft failure in SFSG (12,13).

The impact of PVF and PVP has led to the development of techniques of inflow modulation including splenic artery ligation (SAL) (12), splenectomy (14), mesocaval shunt with downstream ligation of the superior mesenteric vein (SMV) (15) or hemi-portocaval shunt (HPCS) (16). Animal studies have shown that partial diversion of portal flow to the systemic circulation can improve the function of SFSG with greater than 0.6% of GRWR (15,17). Recent clinical reports also demonstrated that the inflow modulation was effective in preventing SFSS in ALDLT using SFSG greater than 0.6% of GRWR (15,16). We have reported two successful ALDLTs using right lobe graft (RLG) with HPCS, which were 0.55% and 0.70% of GRWR (18).

Based on these early results, we developed an algorithm of graft selection in which left lobe donation is considered primarily if the GRWR is estimated to be greater than 0.6% in preoperative assessment with utilization of a HPCS based on PVP. In this study, we report our experience with successful ALDLT utilizing SFSG greater than 0.6% of GRWR under HPCS to reduce PVP.

Patients and Methods

Recipients

Between December 2005 and August 2007, a total of 11 consecutive ALDLTs using SFSG greater than 0.6% of estimated GRWR were performed with/without HPCS based on intra-operative PVP. The protocol was approved by the Institutional Ethics Committee. Recipients were 5 men and 6 women, who ranged in age from 21 to 65 years (mean 48.2). Recipient body weight ranged from 53 to 99.3 kg (mean 70.2). The primary indications and preoperative patient conditions are shown in Table 1. Hepatocellular carcinoma was identified preoperatively in 4 patients. Child-Pugh score ranged from 7 to 13 (Child B in 4, Child C in 7). MELD score ranged from 6 to 25 (mean 14.2). ABO compatible or identical combination was seen in 9, and other 2 cases were ABO incompatible.

Donors

There were 6 men and 5 women, who ranged in age from 22 to 59 years (mean 37.9) (Table 2). Body weight ranged from 52 to 70 kg (mean 60.9). Ten donors had no or slight steatosis on ultrasonography (US) and computed tomography (CT). However, one donor was found to have moderate steatosis (20%) on preoperative needle biopsy. Four RLGs and 7 LLGs were donated based on the following graft selection algorithm.

Graft selection and criteria for HPCS

To determine anatomical variation and graft size, multi-detector CT (MDCT) imaging was performed for all potential donors. HepaVision2 (Mevis, Bremen, Germany) is a software tool specifically developed for image analysis and regional hepatic venous volumetry of the liver (19). On the basis of raw data obtained from multi-slice CT, various anatomic sites can be visualized

Table 1: Recipient characteristics

Case	Gender	Age (year)	Primary indication	BW (kg)	C-C	CPS	MELD
1	F	51	HCV-LC, HCC	85.4	C	10	17
2	M	50	HBV-LC, HCC	99.3	B	7	11
3	F	51	HCV-LC, HCC	53.0	C	10	11
4	M	38	Wilson disease	78.0	C	12	22
5*	F	64	HCV-LC	68.0	C	10	15
6	M	21	Cryptogenic LC	58.2	B	8	9
7	F	60	Sub-acute FHF	61.0	C	12	16
8*	M	55	HCV-LC	75.0	C	13	25
9	F	20	Budd-Chiari syndrome	57.7	C	12	12
10	F	55	HCV-LC, HCC	63.5	B	8	12
11	M	65	Alcohol LC	73.4	B	7	6

Case: * = ABO incompatible case.

Gender: M = male; F = female.

Primary indication: HCV-LC = hepatitis C virus-related liver cirrhosis; HCC = hepatocellular carcinoma; FHF = fulminant hepatic failure; BW = body weight; C-C = child classification; CPS = Child-Pugh score; MELD = model for end-stage liver disease score.

Table 2: Donor characteristics and morbidities

Case	Gender	Age (year)	BW (kg)	Others	Morbidity
1	M	50	69		Biliary leakage*
2	F	52	56		None*
3	F	22	55		None
4	F	37	52		None*
5	M	31	65		None
6	M	59	60	Moderate steatosis	None
7	M	33	70		None
8	F	43	53		None*
9	M	27	70		None
10	F	32	52		None
11	M	31	68		None

Gender: M = male; F = female.

BW = body weight.

Morbidity: * = right lobe donor.

and volumetry of portal and venous regional volume can be performed. Conventional volumetry, including whole liver volume, right lobe volume with or without middle hepatic vein (MHV), left lobe volume without caudate lobe and remnant liver volume were calculated using a previously reported method (20).

We used a LLG as our first choice when GRWR of LLG was greater than 0.6% in preoperative volumetry. We selected RLG transplantation when estimated GRWR of LLG was less than 0.6% and estimated GRWR of RLG was greater than 0.6% after confirming that the remnant liver volume was larger than 30% of the whole liver. Neither the recipient's preoperative condition, as determined by MELD score, nor graft quality was considered in selection of graft type. When actual graft volume (GV) was less than 1.0% of GRWR and PVP was more than 20 mmHg at the time of laparotomy, we determined the construction of HPCS with the branch of recipient portal vein (PV) (Figure 1).

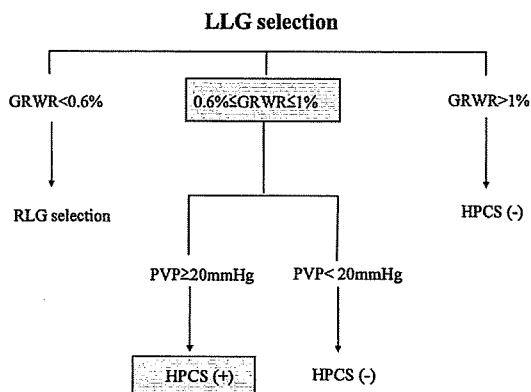


Figure 1: Algorithm for the graft selection and selective HPCS. For adult recipients, a LLG is the first graft type for consideration. We use the LLG when the estimated GRWR of LLG is greater than 0.6% in preoperative volumetry. We select RLG transplantation when the estimated GRWR of LLG is less than 0.6% and estimated GRWR of RLG is greater than 0.6% after confirming that the remnant volume is larger than 30% of the whole liver. When actual GV is less than 1.0% of GRWR and PVP is more than 20 mmHg at the time of laparotomy, we determine the construction of HPCS with the branch of recipient PV.

Selective Hemi-Portocaval Shunt for Small-for-Size Graft Transplantation

Measurement of portal vein pressure

A Swan-Ganz catheter was introduced for the evaluation of hemodynamics. With the catheter, central vein pressure (CVP) was tried to maintain less than 10 mmHg.

A 16-gauge antithrombotic catheter was inserted via the inferior mesenteric vein after recipient laparotomy. The tip of the catheter was positioned approximately 7–8 cm from site of insertion and then exited from the abdominal wall. PVP was continuously monitored using a transducer during the recipient operation. PVP and CVP measurements were done at the time of laparotomy, just before temporary portocaval shunt in the anhepatic phase, just after PV reperfusion, just after arterial reperfusion and before abdominal closure. Shunt function was confirmed by noting an increase in PVP after shunt clamping. PV flow direction and velocity were assessed with Doppler US after arterial reperfusion. We continued monitoring PVP and CVP for additional 5 days if the PVP was more than 20 mmHg at the end of operation in spite of a functioning shunt. The catheter, which was reinforced using rubber bands intra-operatively, was pulled out in the ICU.

Surgical techniques

The donor hepatectomy was performed as previously described (21). The grafts were weighed routinely after *ex situ* portal flushing on the back table with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution. The recipient hepatectomy and implantation of the graft were performed using piggy-back technique (21).

A crucial point of hilar dissection in HPCS cases is to leave the pedicle of PV with the greatest possible length. The right PV and left PV were dissected distal to the bifurcation with dividing a few small branches at the level of the hilar plate. The right PV branch was usually short, but with large diameter, in contrast, the left PV branch was prepared with a longer pedicle, which attenuated gradually near the hilar plate. To elongate the PV pedicle, the trunk was dissected proximally from the surrounding tissue. To avoid splanchnic congestion during the anhepatic phase, a temporary end to side portocaval shunt between the inferior vena cava (IVC) and PV branch was constructed in all cases. In the case of HPCS, the distal end of the PV branch for the shunt was extended with a vein graft in advance and anastomosed to the IVC since a short shunt may seriously hamper adequate mobilization and anastomosis between the graft PV and the other branch of the recipient PV. When a long period of time was needed to obtain a vein graft, we prepared a temporary portocaval shunt first and inserted the vein graft just before graft placement. The inter-positional vein grafts were obtained from the auto PV branch, recipient paraumbilical vein or left renal vein.

In RLG, recipient right PV and graft PV were anastomosed (Figure 2) and in LLG, the anastomosis was conducted between recipient left portal branch and graft PV (Figure 3). When we anastomosed both PVs, the recipient PV was cut near the bifurcation leaving a diameter as large as possible. Reperfusion of the graft was performed after opening the shunt in order to avoid hyperperfusion. In cases without HPCS, the temporary shunt was divided and closed, and then PV reconstruction was done in an ordinary fashion.

Evaluation of shunt patency and liver regeneration

PVF and velocity in the graft were evaluated by Doppler US. Doppler US was performed every day for 2 weeks after operation and once a week after patient discharge.

We investigated the effects of HPCS on liver regeneration. The regeneration rate was determined on the basis of the increase of GV by CT volumetry at 1, 3 and 6 months postoperatively. Shunt patency was confirmed by both

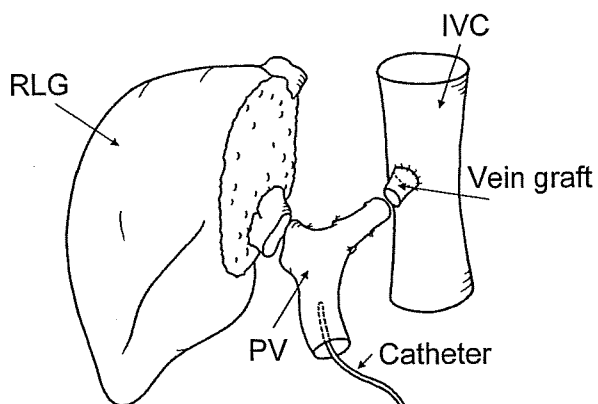


Figure 2: RLG implantation with HPCS. A 16-gauge antithrombotic catheter is inserted to monitor PVP via the inferior mesenteric vein after recipient laparotomy. Left PV branch is sewn to IVC using a vein graft. Right PV is anastomosed to graft PV.

MDCT and US at the same intervals postoperatively. Histological examination of a liver graft specimen taken on biopsy was performed if there was macroscopic evidence of steatosis and fibrosis.

Definition of SFSS

We used the definition of SFSS proposed by Pierre-Alain Clavien et al. (22) in which SFSS was divided into small-for-size dysfunction and small-for-size nonfunction. Small-for-size dysfunction is the dysfunction of a SFSS less than 0.8% of GRWR during the first postoperative week after the exclusion of other causes. Graft dysfunction is diagnosed by the presence of two of the following on three consecutive days: bilirubin $\geq 100 \mu\text{mol/L}$, INR ≥ 2 , encephalopathy grade III or IV.

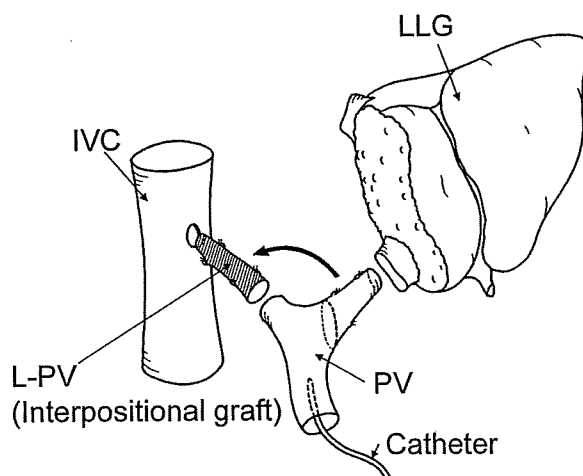


Figure 3: LLG implantation with HPCS. When we anastomose both PVs, the recipient left PV is cut near the bifurcation leaving a diameter as large as possible. The inter-positional vein graft is obtained from the recipient left portal branch. Right PV branch is sewn to IVC using this vein graft.

Table 3: Graft characteristics and hemi-portocaval shunt procedure

Case	Graft	Actual GW* (g)	GRWR** (%)	HPCS***	Vein graft
1	RLG	675	0.79	(+)	Auto PV
2	RLG+MHV	720	0.73	(+)	Auto PV
4	RLG	615	0.78	(+)	Auto PV
8	RLG	585	0.78	(+)	Auto PV
3	LLG	395	0.73	(+)	LRV
5	LLG	400	0.58	(+)	UV
6	LLG	505	0.77	(+)	Auto PV
7	LLG	460	0.76	(-)	-
9	LLG	340	0.59	(+)	UV
10	LLG	380	0.59	(+)	Auto PV
11	LLG	426	0.58	(+)	Auto PV

Graft: RLG+MHV = right lobe graft with middle hepatic vein; RLG = right lobe graft without middle hepatic vein; LLG = left lobe graft.

*GW = graft weight; **GRWR = graft-to-recipient weight ratio; ***HPCS = hemi-portocaval shunt.

Vein graft: Auto PV = auto portal vein branch; LRV = left renal vein; UV = paraumbilical vein.

Assessment of left lobe volume

We reviewed the left lobe volumetry using Mevis software on 90 donors who underwent right lobectomy in both Kyoto University Hospital and Kobe City General Hospital.

Results

Donor morbidity

Donors have all returned to normal daily activity with good liver function, although one donor who underwent right hepatectomy had biliary leakage that was treated successfully with US guided percutaneous drainage. The others had no postoperative complication.

Patient survival and complications

The mean actual graft weight was 648.7g in RLGs (585–720) and 415.1g in LLGs (340–505). The GRWR of the implanted livers ranged from 0.58% to 0.79%. The mean

GRWR in RLG was 0.77% (0.73–0.79) and in LLG was 0.65% (0.58–0.77) (Table 3). Donor biopsy at the time of hepatectomy showed 0~5% macro-vesicular steatosis in 8 cases, 5~10% in 2 cases and 10~15% in 1 case.

All ten patients having HPCS survived and are going well with normal liver function with a median follow-up of 296 days (range 40–621 days). One patient (case 7) without HPCS died of chronic vascular rejection on postoperative day (POD) 61. The patient was discharged uneventfully on POD 21 (T-Bil 1.4 mg/dL, INR 1.09).

The rates of acute rejection, infectious, vascular and biliary complications were 30%, 20%, 0%, 30%, respectively. Changes in serum bilirubin are shown in Figure 4. Two (3: GRWR 0.73, 11: GRWR 0.58) of 11 patients developed pneumonia, which led to an increase of serum bilirubin. Neither of the two presented with encephalopathy nor INR more than 2 during the first postoperative week. After treatment with antibiotics, the serum bilirubin decreased. Coagulopathy, prolonged cholestasis and encephalopathy were not seen in the other nine patients. And also intractable ascites was not encountered in all cases.

PVP study

Ten patients required HPCS using a vein graft. In one patient with subacute fulminant hepatic failure, a temporary portocaval shunt was used to avoid mesenteric congestion during the anhepatic phase but then dismantled before grafting due to low PVP at the time of laparotomy. The vein graft was auto PV branch in 7 cases, paraumbilical vein in 2 and recipient left renal vein in one (Table 3).

The mean PVP was 28.9 mmHg (22–36) and the mean CVP was 8.1 mmHg (7–10) at the time of laparotomy, increased to 38.4 mmHg (30–48) just before temporary portocaval shunt in the anhepatic phase, decreased to 18.8 mmHg (12–24) just after PV reperfusion and increased slightly to 19.6 mmHg (13–25) just after hepatic artery reperfusion in HPCS cases. In all cases except one, PVP were regulated successfully under 20 mmHg before abdominal

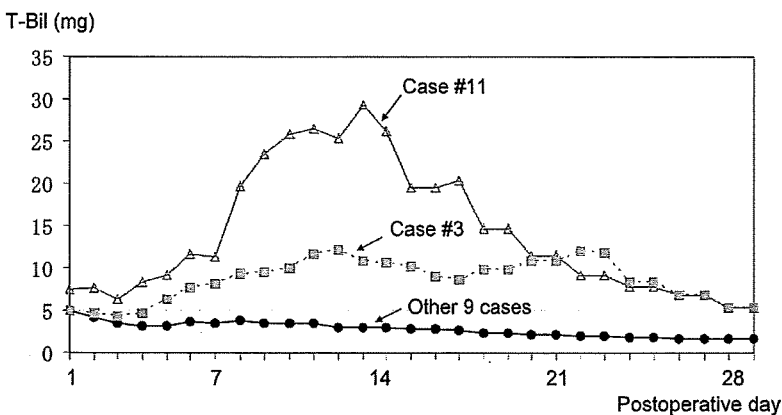


Figure 4: Changes in serum bilirubin level after LT. Solid circle means mean value of serum bilirubin of other nine cases.

Selective Hemi-Portocaval Shunt for Small-for-Size Graft Transplantation

Table 4: Changes in portal vein pressure and central vein pressure (mmHg) in hemi-portocaval shunt cases

Case	GRWR*(%)	A (CVP**)	B	C	D	E	F (CVP)
1	0.79	28 (9)	46	24	47	25	23 (17)
2	0.73	27 (7)	37	20	25	20	19 (9)
3	0.73	36 (7)	37	12	23	13	12 (9)
4	0.78	29 (9)	35	15	18	16	16 (9)
5	0.58	33 (9)	43	20	26	20	20 (10)
6	0.77	28 (7)	34	20	27	21	20 (7)
8	0.78	28 (7)	32	20	22	20	19 (8)
9	0.59	30 (9)	33	17	32	18	16 (10)
10	0.59	22 (10)	30	20	27	20	20 (10)
11	0.58	28 (7)	48	20	29	23	20 (12)

*GRWR = actual graft-to-recipient weight ratio.

**CVP = central vein pressure.

A = At the time of laparotomy; B = just before temporary portocaval shunt in the anhepatic phase; C = just after portal vein reperfusion; D = portal vein pressure after test clamping of hemi-portocaval shunt; E = just after arterial reperfusion; F = before abdominal closure.

closure (Table 4). One patient had PVP of 23 mmHg at the end of operation in spite of shunt function associated with high CVP of 17 mmHg, PVP decreased to 17 mmHg (CVP 7 mmHg) on POD 1 and 17 mmHg (CVP 9 mmHg) on POD 2. There were no cases that needed surgical intervention for shunt occlusion because of shunt steal phenomenon or insufficiency of graft PVF, which was confirmed with Doppler US.

Shunt patency and graft regeneration

Determination of GV by CT volumetry was performed post-operatively at 1, 3 and 6 months after surgery. Rapid regeneration of GV was observed and reached in a mean 84.3% of standard liver volume (SLV) in RLGs and mean 95.4% in LLGs at 3 months after liver transplantation (LT). Both RLGs and LLGs attained approximately 90% of SLV by 6 months after LT. All surviving cases had evaluation for HPCS patency by Doppler US and MDCT up to one year. Actuarial rate of primary patency at one month, 3 months, 6 months and 1 year were 80%, 55%, 26% and 20%, respectively.

Discussion

Donor organ shortage is a major issue in LT. LDLT and split liver transplantation (SLT) are surgical procedures that can address organ shortage. LDLT has become a viable alternative, particularly in countries where brain death law is missing or insufficient. However, LDLT has not been performed as frequently as anticipated because of donor death and morbidity. So far, 19 cases of documented donor death have been reported worldwide (23). In particular, potential donor risk has increased since the introduction of RLG transplantation. In Japan, multi-center studies have shown that the incidence of postoperative complications

was higher for right lobe donation than for left lobe donation, and that the incidence of biliary tract complications was also higher for right lobe donation (5). Based on this morbidity, LLG for adult recipient is being reexamined. The minimum amount of liver graft necessary for successful transplantation for adult recipients is proposed to be greater than 0.8% of GRWR (11). Graft size is a key factor for overcoming SFSS. SFSS leads to inhibition of graft regeneration resulting in graft failure within 2 or 3 months in approximately 50% of recipients (24). Therefore, right lobe donation, although increasing the risk for the living donor, has been the preferred graft throughout the world.

The mechanism of SFSS is not yet fully understood. However, graft over-perfusion and portal hypertension play an important role. Parenchymal injury due to reperfusion results in prolonged hyperbilirunemia and impaired regenerative capacity ultimately resulting in infection (11). We have shown that graft survival deteriorated significantly when PVP was more than 20 mmHg in the early postoperative period. In addition, PVP was significantly elevated when GRWR was less than 0.8%. Histological examination showed the parenchymal injury caused by high PVP (13).

Several techniques for inflow modulation for a small graft have been proposed. These include SAL, splenectomy or spleno-renal shunt reconstruction (25). Preservation of spontaneous portosystemic shunt has been reported (26). However, the latter method is difficult for quantitative evaluation and SAL has not been uniformly successful in modulating PVP because of early rebound of PVP as shown in our previous study (13). Troisi, et al. were not able to significantly decrease PVF when it was over 500 mL/min/100 g of liver by means of SAL and they recommended banding the PV in one case and performed left HPCS during the anhepatic phase in one (12). Although splenectomy is able to lower PVP, it cannot be recommended as a routine procedure. In addition, portal vein thrombosis is one of the lethal complications of splenectomy.

Another method of inflow modulation in the treatment of SFSS is the creation of an artificial portosystemic shunt as reported in experimental LT with SFSS in dogs (27) and in pigs (15,17). Boillot et al. diverted the superior mesenteric venous flow by mesocaval shunt with downstream ligation of the SMV (15), however, long-term follow-up of this procedure has not been reported. Troisi et al. reported that the reduction of PVF by means of HPCS improves overall patient survival and risk of complication by avoiding the occurrence of SFSS in grafts less than 0.8% of GRWR in adults. HPCS was performed by direct anastomosis of the hemi-portal branch to the IVC. And the graft PVF was adjusted to around two times of the PVF, which was recorded in the donor side with banding of HPCS to decrease excessive shunting and prevent a steal phenomenon (16).

We measured the PVP and PVF simultaneously using an intracatheteric fine wire with a flow sensor tip. The

sequential measurements suggested that PVP and PVF did not necessarily parallel each other and highly depended on the graft and extra-hepatic factors including hemodynamics. The rapid increases in PVF gradually decreased and were accompanied by gradual increases in PVP after reperfusion in most recipients (13). The PVP measurement is a simple method and can continuously monitor the changes in PVP during recipient operation.

HPCS can avoid the initial graft injury due to high PVP, and provide adequate PVF to the graft. Kelly et al. reported that as early as 5 min after reperfusion sinusoidal congestion and hemorrhage are evident in 20% partial liver grafts in pigs. The severity of these changes is inversely related to graft size, being less pronounced in 30% and 60% and absent in full liver grafts (28).

Technical refinement is crucial to the performance of HPCS in order to avoid the kinking of the graft PV anastomosis, which would result in turbulence and thrombosis. To obtain sufficient length, we routinely used a vein graft between the IVC and PV branch in left lobe grafting because of the short right PV branch. There are limitations to vein graft harvesting in LDLT, but this issue was resolved by using recipient PV procured *ex situ* or *in situ*, renal vein, or patent paraumbilical vein. By anastomosing the vein graft to the portal branch to form a shunt of enough length, the shunt position remained favorable without kinking.

Can we expand the use of grafts with less than 0.8% of GRWR for patient with severe end-stage liver disease? Some institutions select the left lobe based on factors such as pretransplant patient condition according to the MELD score (6), original disease (7,29) and left lobe volume if it is greater than 40% of SLV or greater than 0.8% of GRWR, but the number of LLG transplantation would be limited according to these selection criteria. We reviewed the left lobe volumetry using Mevis software on 90 donors who underwent right lobectomy in both Kyoto University Hospital and Kobe City General Hospital and if left lobe grafting had been selected, GRWR would have been $\geq 1\%$ in 10% of the patients, 0.8–1.0% in 10% of the patients, 0.6–0.8% in 55% and $<0.6\%$ in 25%. Therefore, if the same results we have achieved in the present series by using grafts $\geq 0.6\%$ of GRWR, then 75% of the donors could have been candidates for left lobe donation. In this study, we used grafts less than 0.8% of GRWR (mean GRWR was 0.77% in RLG and 0.65 in LLG) with selective HPCS and achieved 0% occurrence of SFSS and 100% patient and graft survival (mean follow-up: 296 days). In our early 39 left lobe ALDLT series (1994–2001), the patient survival was 82.1% in recipients with $\geq 0.8\%$ of GRWR ($n = 28$), whereas 54.5% in recipients with $<0.8\%$ of GRWR ($n = 11$) (8). In the 11 recipients, age ranged from 26 to 61 years (mean 37.7), Child A, B and C were in 1, 3 and 7, respectively. GRWR ranged from 0.59% to 0.79% (mean 0.70), MELD score ranged from 8 to 35 (mean 23.0). PVP had not been measured in this series. This strongly suggests that favorable

results can be obtained using a LLG with HPCS in many recipients. Despite greater safety for the donor, there is anatomical superiority in LLG compared to RLG (30). The LLG contains sufficient outflow tributaries, a single branch of the PV, and especially, a single bile duct in most cases. Thus, a LLG has several technical advantages over a RLG. The only difficulty is the small size of the left hepatic artery.

In our study, rapid volumetric regeneration of GV was observed and reached a mean of 84.3% of SLV for RLGs and 95.4% of SLV for LLGs at 3 months after LT. RLG without MHV sometimes results in congestion of the anterior segment and leads to insufficient regeneration (31,32). In contrast, the Mevis study showed equal regeneration between V2, V3 and V4 segments in LLG indicating unimpaired regenerative capacity.

This study suggested a small graft of greater than 0.6% of GRWR could be used in adult recipients and potentially LLG could be used in 75% of adult recipients in LDLT. The utility of SFSG less than 0.8% of GRWR with HPCS procedure for severely sick patients with high MELD score or high PVP is not determined yet by this study. However, selective HPCS could achieve a better outcome of adult LDLT for sicker patients and SLT. SLT has been reported in small numbers annually in the world despite an increasing organ shortage especially in adult recipients. Eurotransplant showed that adult recipients received 3243 liver transplantations, 3070 (94.7%) whole and 173 (5.3%) split-liver grafts between January 1, 2002, and December 31, 2004 (33). Azoulay et al. reported that the reason for the rarity of this procedure is the very poor results achieved for adult recipients of left split-liver grafts (34). Higher threshold of liver volume has been considered in SLT compared to LDLT because splitted deceased donor grafts are subjected to a longer period of cold ischemia and to a more relevant ischemia-perfusion injury due to the split procedure itself. If split liver grafts could be transplanted into two adult patients, the number of SLTs would increase and the number of patients on the waiting list would be reduced.

In conclusion, selective HPCS based on PVP is an effective procedure and results in excellent patient and graft survival with avoidance of SFSS in grafts greater than 0.6% of GRWR.

Acknowledgments

The authors thank Dr Hisashi Shinohara for illustrating figures. Presented at the 13th congress of the European Society for Organ Transplantation, September 29–October 3, 2007, Prague, Czech Republic.

References

1. Lo CM, Fan ST, Liu CL et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg* 1997; 226: 261–269.

Selective Hemi-Portocaval Shunt for Small-for-Size Graft Transplantation

- Marcos A, Fisher RA, Ham JM et al. Right lobe living donor liver transplantation. *Transplantation* 1999; 68: 798–803.
- Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H. Right lobe graft in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 258–264.
- Brown RS Jr., Russo MW, Lai M et al. A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N Engl J Med* 2003; 348: 818–825.
- Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K et al. Operative morbidity of living liver donors in Japan. *Lancet* 2003; 362: 687–690.
- Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N et al. Left liver grafts for patients with MELD score of less than 15. *Transplant Proc* 2003; 35: 1433–1434.
- Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T et al. Feasibility of left lobe living donor liver transplantation between adults: An 8-year, single-center experience of 107 cases. *Am J Transplant* 2006; 6: 1004–1011.
- Tanaka K, Ogura Y. "Small-for-size graft" and "small-for-size syndrome" in living donor liver transplantation. *Yonsei Med J* 2004; 45: 1089–1094.
- Emond JC, Renz JF, Ferrell LD et al. Functional analysis of grafts from living donors. Implications for the treatment of older recipients. *Ann Surg* 1996; 224: 544–552.
- Tucker ON, Heaton N. The 'small for size' liver syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 150–155.
- Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 1999; 67: 321–327.
- Troisi R, Cammu G, Milierno G et al. Modulation of portal graft inflow: A necessity in adult living-donor liver transplantation? *Ann Surg* 2003; 237: 429–436.
- Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H et al. Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: Pathogenesis and clinical implications. *Transplantation* 2003; 75: 1313–1317.
- Sato Y, Yamamoto S, Oya H et al. Splenectomy for reduction of excessive portal hypertension after adult living-related donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1652–1655.
- Boillot O, Delafosse B, Mechet I, Boucaud C, Pouyet M. Small-for-size partial liver graft in an adult recipient; A new transplant technique. *Lancet* 2002; 359: 406–407.
- Troisi R, Ricciardi S, Smeets P et al. Effects of hemi-portocaval shunts for inflow modulation on the outcome of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1397–1404.
- Wang HS, Ohkohchi N, Enomoto Y et al. Excessive portal flow causes graft failure in extremely small-for-size liver transplantation in pigs. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6954–6959.
- Takada Y, Ueda M, Ishikawa Y et al. End-to-side portocaval shunting for a small-for-size graft in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 807–810.
- Harms J, Bourquain H, Bartels M et al. Surgical impact of computerized 3D CT-based visualizations in living donor liver transplantation. *Surg Technol Int* 2004; 13: 191–195.
- Sakamoto S, Uemoto S, Uryuhara K et al. Graft size assessment and analysis of donors for living donor liver transplantation using right lobe. *Transplantation* 2001; 71: 1407–1413.
- Ueda M, Inomata Y. Surgical Procedure for Left Lateral Segmentectomy and Left Lobectomy. *Surgical Procedure for Right Lobectomy*. In: Tanaka K, Inomata Y, Kaihara S (eds). *Living-Donor Liver Transplantation*. Barcelona: Prous Science; 2003: 33–57.
- Felix D, Panco G, Pierre-Alain C. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: Definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am J Transplant* 2005; 5: 2605–2610.
- Trotter JF, Adam R, Lo CM, Kenison J. Documented deaths of hepatic lobe donors for living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1485–1488.
- Heaton N. Small-for-size liver syndrome after auxiliary and split liver transplantation: Donor selection. *Liver Transpl* 2003; 9: S26–S28.
- Yagi S, Iida T, Hori T et al. Optimal portal venous circulation for liver graft function after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2006; 81: 373–378.
- Sato Y, Yamamoto S, Takeishi T et al. Management of major portosystemic shunting in small-for-size adult living-related donor liver transplantation with a left-sided graft liver. *Surg Today* 2006; 36: 354–360.
- Ku Y, Fukumoto T, Nishida T et al. Evidence that portal vein decompression improves survival of canine quarter orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1388–1392.
- Kelly DM, Demetris AJ, Fung JJ et al. Porcine partial liver transplantation: A novel model of the "small-for-size" liver graft. *Liver Transpl* 2004; 10: 253–263.
- Ben-Haim M, Emre S, Fishbein TM et al. Critical graft size in adult-to-adult living donor liver transplantation: Impact of the recipient's disease. *Liver Transpl* 2001; 7: 948–953.
- Nakamura T, Tanaka K, Kiuchi T et al. Anatomical variations and surgical strategies in right lobe living donor liver transplantation: Lessons from 120 cases. *Transplantation* 2002; 73: 1896–1903.
- Gyu Lee S, Min Park K, Hwang S et al. Modified right liver graft from a living donor to prevent congestion. *Transplantation* 2002; 74: 54–59.
- Maetani Y, Itoh K, Egawa H et al. Factors influencing liver regeneration following living-donor liver transplantation of the right hepatic lobe. *Transplantation* 2003; 75: 97–102.
- Gerling T. The Role of an Organ Exchange Organization in Increasing Split-liver Transplantation. In: Cecka JM, Terasaki PI (eds). *Clinical Transplants*. Los Angeles, CA: UCLA Immunogenetics Center; 2004: 83–90.
- Azoulay D, Castaing D, Adam R et al. Split-liver transplantation for two adult recipients: Feasibility and long-term outcomes. *Ann Surg* 2001; 233: 565–574.

脳死判定基準——小児から成人まで

山口大学名誉教授

武下 浩 (たけしたひろし)

本文は、筆者が関与した平成18、19年度厚生労働科学研究費による小児脳死判定基準の文献的検討(報告書)の個人的抜粋である。内容は小児から成人までの脳死判定の考え方と判定項目の解説であり、2000年に公表された厚生省研究班による小児基準の再検討¹⁾が含まれている。本文は厚生労働(旧厚生)科学研究費による脳死判定基準に関する一連の報告書の流れを汲んでいるが、文責はすべて筆者にある。

なお、本文中で「脳死判定基準」と言う時は一般的な意味で、「厚生省基準」と言う時は1985年

に公表された基準²⁾と、その改訂版とも言うべき補遺³⁾を含んだ内容を意味する。同様に「小児判定基準」と言う時は一般的な意味で、「小児基準」と言う時は2000年に公表された研究班による基準を指している。

1. 脳死判定の考え方

脳死判定基準の古典とされるハーバード大学基準の最初の論文(1968年)には、不可逆的昏睡という題がついており、脳死を無反応、無反射、無呼吸と特徴づけた。時期をほぼ同じくして、(旧)日本脳波学会の脳死と脳波に関する

る委員会が、脳死の脳には脳幹を含み、脳死は回復不可能な脳機能の喪失であるとした。基本的な考え方は今も変わらず、厚生省基準は(旧)日本脳波学会基準の延長線上にある。

脳死は臨床的概念であり、脳死の診断は医学的知見に基づいて行われる。従来の死の判定と同様に脳死もあらかじめ決められた条件が確実に満たされたとき医師(医師団)が判断した時に脳死とし、その約束が判定基準である。

脳死は脳機能の不可逆的喪失であり、その機能とは臨床的に検査しうる機能を指しており、臨床的

神経検査により診断可能である。臨床診断だけでは十分でない時には脳電気生理学的検査、脳循環検査などが参考にされるが、脳死診断の根幹は臨床的神経検査である。

脳死と診断された時、その状態が人の生と死を分かちものであるかどうかは、一人ひとり、ひいては社会が決めることである。我が国では、臓器移植のドナーとなる時に限って脳死を人の死として認めている。臨床現場で移植と関係のない脳死診断が行われるが、この時は施設の定めた脳死判定基準に従って行えばよい。しかし、独自のものを用いるよりは、厚生省基準によるほうが社会的受容度は高いであろう。

2. 小児脳死の特徴

厚生省基準は6歳未満を除外したが、我が国の小児基準は6歳未満の小児に適用できる基準となっている。現行の臓器移植法では、15歳未満の小児は意思表示の観点からドナーになれない。この点が臓器移植法改正に当たった最大の問題となっている。



(1)小児脳死の原疾患

厚生省基準の資料となった統計を見ると、脳死原因として成人では一次脳障害・二次脳障害¹¹ 92・8で、圧倒的に一次脳障害が多い。これに対し、小児基準作成時に行った調査では一次・二次¹² 57・43と、成人に比較し二次脳障害の比率が高い。

小児脳死の原疾患は、小児基準の調査では、頭部外傷(28%)、窒息(16%)、溺水(14%)、急性脳症(9%)であった。小児脳死の場合、窒息、溺水、乳児突然死症候群などの低酸素脳症に関連した二次脳障害が多く、一次脳障害では頭部外傷以外に中枢神経感染症、急性脳症などが含まれるのが特徴である。

(2)長期脳死

小児基準報告書では、脳死と診断された後、そのままの状態が30日以上持続する症例を長期脳死と称した。これはShewmon⁴が脳死と診断されて1週間以上生存した症例をまとめた論文の題 chronic brain deathと同じである。この長期脳死の存在は一部の強い関心

を集めた。脳死論議の初期には脳死を人の死とする理由として、しばしば、脳死に陥ると大多数の例で約1週間以内に心停止に至ることが挙げられた。脳は臓器機能の制御と統合に中心的役割を担っており、脳が死ぬと脱統合の結果として心停止に至ると説明されていた。しかし、現在では脳死と判定されて1週間はもろろん、1年以上も「生存」する例がある。

長期脳死例は国の内外を含め小児に発生頻度が高い。小児基準の研究では、30日以上「生存」例が22%あった。Shewmon論文で発表されている1年以上の症例も小児が多い。彼の論文は、厳密な脳死判定が行われたかどうか不明な症例があるので、信頼性は高いとは言えない。しかし、この論文は脳死を人の死とする議論に一石を投じたことに意義がある。

長期脳死が見られるようになった大きな理由は集中治療医学の発展と普及にある。しかし、人工呼吸と栄養・水分補給のレベルだけでは「生存」し続ける症例を説明できない。長期脳死例では、当初

循環動態の維持や尿崩症の治療に必要であったカテコロールアミンや抗利尿ホルモンから離脱でき、さらには脳死と診断されても身長が伸びる症例が見られる。脳死は高位脊髄横断損傷に迷走神経切断が加わったものとも考えられ、脊髄レベルでのいろいろな調節機構が働くのもかもしれない。ホルモンに關しても古典的な神経内分泌系とは無関係に、末梢組織から分泌されるホルモンが何らかの作用を發揮している可能性がある。

脳死では脊髄反射や脊髄由来の自発運動が観察される。注目すべきは脊髄由来の体動の出現頻度。小児では高いことである。長期脳死では観察時間が長いために、頻度として高くなるのかもしれない。いずれにしても長期脳死が存在するからといって従来の脳死の考え方を要する必要はない。

3. 脳死判定基準—小児から成人まで

成人まで

(1)対象例・除外例と前提条件

小児基準は修正齡12週未満を除外し、6歳未満に適應できる基準

となつてゐる。欧米では新生児を含む傾向にあるが、新生児に關してはなお検討を要する事項が多く、小児基準の対象とすることはできない。脳発達学上の観点から、修正齡12週以上であれば、脳幹反射が成人と同じで、脳波は平坦脳波を確認できる。

前提条件としては、①原因が明確で脳死に至る病態が確認されていること、②深昏睡、③人工呼吸が行われていることがあり、成人も小児も変わらない。すべての適切な治療手段をもつてしても、回復の可能性がまったくないと判断される症例を判定の対象としている。厚生省基準・小児基準では、CTなど画像診断による器質性病変の確認が必要である。この条件は外国には例がない。

多くの基準で代謝性・内分泌性疾患、低体温、薬物中毒、筋弛緩薬の影響が除外されているのは、回復の可能性を否定できず判定を困難にする要因を含むからである。小児脳死の場合、細菌性髄膜炎、急性脳症などの感染症や、頭部外傷の中には虐待による脳障害もあ



る。被虐待児の脳死判定は日本医師会の見解にあるように当面見合
わせるのがよいと思われる。だが
原疾患がドナーとして適切である
かどうかは、本来判定基準とは関
係がなく脳死診断は可能である。

脳死判定を始める前の条件とし
て、厚生省基準では、成人で体温
(深部温) 32℃以上とされてきた
が、小児基準では35℃以上となっ
ている。成人の場合は無呼吸テス
ト前の望ましい条件として体温は
35℃以上となっているので、いず
れの場合も35℃とすればよい。

(2) 脳死判定の神経検査

① 深昏睡

Japan coma scale⁷⁾と Glasgow
coma scale⁸⁾の確認は最
も重要である。小児については
Japan coma scaleの小児版がある。
顔面の知覚と顔面の運動反応につ
いては、角膜反射の消失を確認し、
疼痛刺激で顔をしかめる反射の出
現の有無を見る。

② 瞳孔

厚生省基準、小児基準ともに瞳
孔径は4mm以上となっている。こ
の値は調査結果から導かれた値で、

瞳孔孔径の記述をしている判定基準
では4mm以上になっているものが
多い。特に小児では、顔面浮腫、
眼瞼癒合などがあると瞳孔径の変
化が捉えがたい。

③ 脳幹反射

厚生省基準では、成人、小児と
もに対光反射、角膜反射、毛様体
脊髄反射、眼球頭反射、前庭反射、
咽頭反射、咳反射の七つが脳幹反
射として決められている。脳幹反
射のうち五つは受容器または効果
器に眼球が関与している。脳幹反
射検査には眼球の関与が大きいだ
けに、顔面外傷(特に強い浮腫)

などで、検査が不可能な時は脳死
判定を見合わせる。鼓膜の損傷が
あり前庭反射ができない時、たと
え片側だけであっても現行法では
脳死判定はできない。これらは日
本の判定基準が国際的にユニーク
と評される理由の一つである。

小児に特有な吸い付き反射、乳
探し反射は米国の基準に入ってい
る⁵⁾。この二つの反射は生後3カ
月までに消失するという意見と、
生後1年間を通じて存在するとい
う意見とがある⁶⁾。一方で、急性

の脳障害児では、容易に消失する
と言われている。
毛様体脊髄反射は、反射経路に
脊髄の関与が大であるとところから
項目として入れるのに反対の意見
があり、米国においてもミネソタ
基準以外では必要とされていない。
脊髄が関与している三叉神経核を
どう見るかで意見が分かれるので
あろう。刺激部位は三叉神経領域
とするのが理にかなっている⁷⁾。

(3) 脳波

小児基準では成人の基準と同様
に脳波検査が必須項目になってお
り、平坦脳波すなわち電氣的無活
動(electrocerebral inactivity:
ECI)ではなくてはならない。通常
の感度10μV/mmで記録し、一部分
感度を上げて2μV/mmとして記
録し、脳波計の内部雑音(2〜3
μV/mm)以上の脳波がまったく認
められないことを確かめる。検査
の実施に当たっては日本臨床神経
生理学会による「改訂臨床脳波検
査基準2002」⁸⁾に準拠する。

他方で、大府ら⁹⁾は、小児脳死
の判定における記録上の問題点を
指摘している。基準では電極間距

離を7cm以上、4導出、単極、双
極と言うが、例えば標準小児の出
生時頭囲は30cmであり、7cm以上
あけることは不可能なので、追加
導出が必要になる。

(4) 無呼吸テスト

無呼吸テストは少なくとも先進
諸国では共通しており、血液ガス
分析を必須としている。Widdicks
が収集した80カ国の資料を見ると、
一定のPaCO₂レベルを要求して
いる国は39カ国で、人工呼吸を外
してみる国は20カ国である。その
他の国では判定基準あるいはガイ
ドラインに明確に記載されていな
い¹⁰⁾。記載が明確でない国の中に
は脳波、脳循環検査を必須とする
国もある。

厚生省基準では、無呼吸テスト
を行う時の前提条件として望まし
い体温、血圧、血液ガス値が示さ
れている。しかし、発症前からの
肺機能障害や発症後の肺合併症が
ある場合等、望ましい値を得るこ
とが難しい症例がある。このよう
な症例では呼吸管理の専門家が関
与すべきである。テスト中のモニ
タとして血圧、心電図、パルスオ

の判定における記録上の問題点を
指摘している。基準では電極間距



キシメータは必須で、著しい低血圧、不整脈、低酸素が見られた時はテストを中止する¹¹⁾。無呼吸テストはモニタを行い、十分な酸素化が得られていけば決して危険なテストではない。無呼吸テストができない時、脳循環検査で脳幹部の血流消失を証明できればよいとする考えは以前からある。

小児基準における到達すべきPaCO₂レベルは成人同様60 mmHg以上とするのが一般的である。

4. 観察時間

脳死判定は通常一定の間隔を置いて2回行われる。この間に神経所見に変化があつてはならない。成人よりも年少になるにつれて観察時間を長くする。我が国の小児基準では、12週以上6歳未満の小児で24時間以上となっている。厚生省基準は6歳以上となっており、6時間以上の間隔が必要である。ちなみに、米国基準では2カ月以上1歳未満では24時間、1歳以上18歳未満では12時間以上で、18歳以上では観察時間は特に決めていない。

5. 複数医師による脳死判定

複数の医師による脳死判定は経験と知識を互いに補完し、診断を確実にするために必須である。病院は委員会を組織して、脳死判定が確実に行われ、倫理上、法律上問題が起きないように万全を期す必要がある。判定医について重要なのは専門名よりも、経験である。

6. 脳死判定は総合判断

不可逆性の保証としては、まず脳死判定の原疾患が回復不可能という条件が重要である。次いで観察時間、補助検査の所見が挙げられる。ドイツ基準によると、2歳以上の一次性脳障害で天幕上病変ならば12時間、2歳以下、新生児では補助検査をすれば前者で24時間、後者で72時間となっている¹²⁾。二次性脳障害では72時間が必要である。小児では年齢に応じた観察時間を設けるのが一般的であり、観察時間と補助検査とを組み合わせた基準もある。米国基準も年齢に応じた観察時間のほかに、1歳未満では補助検査(脳波あるいは

脳シンチグラフィ)が必須である。カナダは臨床的神経検査のみでは判定が困難な場合に補助検査を利用すべきであるとしている¹³⁾。補助検査も症例によっては決定的意味を持つが、神経検査を繰り返し行つて経過を見ることの重要性に代わるものではない。

医学的見地からすると脳死判定は総合判断であり、判定基準に従つて検査するが、脳幹反射の一部が実施不可能な時は適切と思われる補助診断(脳幹誘発電位、脳循環検査など)を加えて、総合的に判断して脳死を判定できることが望ましい。しかし、残念ながらこの考え方は現行法では通用しない。

おわりに

研究班による小児脳死判定基準を文献的に検討し、次のような結論が妥当であると考ええる。①小児も成人も脳死の考え方は同じであるが、年齢によって観察時間に差がある。②厚生省基準に年齢関連の項目を加えるだけで、小児から成人まで判定基準は統一できる。③現時点で、小児脳死判定基準が

12週以上6歳未満の年齢層を対象としたことが不適切であるという文献的証拠はない。厚生省基準では公表から6年後に無呼吸テストにおいて大きな改定があつたが、小児基準ではそれに匹敵するようなものはない。

参考文献

1) 厚生省研究費「小児における脳死判定基準に関する研究班」：日医師会誌124:1623, 2000. 2) 厚生省研究費「脳死に関する研究班」：日医師会誌94:1949, 1985. 3) 厚生省研究費「脳死判定基準の補遺」：日医師会誌105:525, 1991. 4) Shewmon DA: Neurology 51:1538, 1998. 5) Task Force for the Determination of Brain Death in Children: Neurology 37:1077, 1987. 6) 小西行郎: 小児科学第2版, 医学書院, 東京, 2002, p29. 7) 武下 浩: 臨床神経学 31:49, 2007. 8) 日本臨床神経生理学会: 臨床神経生理学 31:222, 2003. 9) 大野正治, 他: 臨床神経生理学 28:109, 2000. 10) Wijdicks EF: Neurology 58:20, 2002. 11) 武下 浩: 医学のあゆみ 192:856, 1999. 12) Mit Ergänzungen gemäß Transplantationsgesetz: Deutsches Ärzteblatt 95:A1861, 1998. 13) Canadian Council for Donation and Transplantation: A Canadian Forum, Edmonton, AB, Canada, 2003.

イギリスおよびアメリカ合衆国における生体移植

佐藤雄一郎

本稿では、同じ判例法の国でありながら、立法府の対応によって対照的な制度となっている、イギリスとアメリカ合衆国における生体移植の状況について紹介する。

一 イギリス

1 はじめに

イギリスにおいては、死体からの臓器の摘出は一九六一年の組織法(Human Tissue Act 1961)によって規制されていたものの(ただし違反した場合の罰則規定はなかった)、生体移植については制定法による規制はなかった。しかし、金銭の支払いを受けてトルコから連れてこられた人から腎

臓が摘出され、移植されていたことが

大きく報道されたことから、一九八九年、人臓器移植法(Human Organ

Transplants Act 1989)が制定され、

非血縁者間での生体移植は、Unrelated

Live Transplant Regulatory Authority

の審査を経た場合にのみ認められるこ

ととなった(血縁者間での生体移植は

規制されなかった)。その後、病理解

剖後の臓器の保存がずさんであったこ

とが明るみに出たいわゆるアルダーヘ

イ事件をきっかけとして、人組織法が

全面的に改定され、人組織の保存や利

用(研究のみならず移植も対象とされ

ている)が包括的に規制されることと

なった。

UK Transplantによる調査による

と、二〇〇六年四月から翌三月末まで

の移植件数は、生体腎移植が六九〇件

(うち四八件では一八歳未満の未成年

者に移植された)、生体肝移植が八件

(すべてが未成年者に移植された)で

あった。なお、提供者の中に未成年者

はいなかった。ちなみに、死体腎移植

は一二五七件、死体肝移植は六二六件

(ドミノ移植含む)であった。また、

前年のデータではあるが、死体腎ドナ

ーは七二一人、生体腎ドナーは五四二

人(親族間(related)が四〇六人、非

親族間が三六人)であった。腎臓に

関しては、生体ドナー数が増加してい

ることを考えると、今後、逆転するこ

とも考えられる。

3 法制度

前述のように、人組織法は二〇〇四年に全面改正され、移植用の臓器をも含む人組織の利用や保存はすべて法律の対象とされることになった。なお、本法は、利用および保存のほか、死体からの人組織の摘出は対象としているが、生体からの摘出は対象としていない(ただし後述する三三条は摘出を生体移植規制の対象とする)。生体ドナーからの臓器の摘出が合法である根拠は、これまでどおり、コモローに委ねられている。後述するように、本法はこどもが組織利用に対して同意することを予定しているが、摘出はこの同意とは別に正当化されなければならない^①。

2 移植件数

(1) 移植利用に対する本人の同意

本法は、人組織の利用を、原則として同意のあった場合に限っており（一条、五条）、移植利用の場合には、生体由来、死体由来を問わず、同意が必要である（別表一の第一部）。成人の場合には本人の同意が必要であり（ただし能力を欠く者の場合で、施行規則の定める要件を満たす場合には同意があったものとみなされる）、子どもの場合には本人の同意か親の同意が必要である。

(2) 生体移植の原則禁止

また、生きている人の体から移植可能物質（transplantable material）を移植目的で抽出すること、および生体由来の移植可能物質を移植目的で利用することは原則として違法であり、国務大臣の定める規則に従っている場合にのみ許される（三三条）。

同法の委任を受けた施行規則は、まず、移植可能物質を、臓器および臓器の一部であつて臓器丸ごとと同じ目的で利用されるものであつて、他者への移植を目的として抽出されたもの、と定義する（規則一〇(一)）。しかし、その抽出が主としてその患者の治療のためになされる場合には、ここでいう移植可能物質にはあたらない（同(二)）。

であるから、わが国で問題となった病腎（抽出が本人の治療上必要であつたと仮定して）や、ドミノ移植のために臓器が抽出され他者に移植される場合には、以下の規制はかからないことになる。

移植のために必要な手続は以下のようである。すなわち、登録された医師が Human Tissue Authority に審査を求め、一人ないし複数人の独立の調査者が、ドナー（ドナーでない者が同意をした場合にはその者も）およびレシピエントにインタビューを行い、同意に当たつての強迫や強制、報酬提供の証拠、およびコミュニケーションに当たつての困難を調査し、さらにドナー（前述代諾者含む）に対しては、抽出の医学処置の性質およびリスク、その情報を説明した者の氏名、およびその理解力についても調査をする。その上で HTA は、この結果をも踏まえ、報酬がないこと、および、臓器抽出の同意があるかあるいは抽出が合法であることを確認する（規則一一）。この HTA の確認手続は、ドナーが子どもの場合、能力を欠く成人の場合、能力のある成人で、ペア移植、プール移植およびレシピエントを指定しない愛他的

(non-directed altruistic) 提供の場合においては、三人以上のパネルで行うことが必要である（規則一二）。

(3) 売買の禁止

法三二条が規定する。移植目的で人物質（controlled material）を商業的に扱うことは犯罪とされる。

二 アメリカ合衆国

1 はじめに

アメリカ合衆国においては、生体移植を直接に規制する連邦法はない。州法においても、臓器の提供によってドナーの生命に影響がない場合には禁止されてはいないようである。ただし、州際取引としての臓器の売買は一九八四年の全米臓器移植法により禁止されている（州法でも臓器売買を禁止するものが多い）。よつて、生体移植に関しては臓器売買の禁止のみを規定するわが国と同様の状況であるといつてよからう。しかし近年、生体移植、ドナーの死亡例が報告され問題となつたことから、後述のように、全米臓器移植法によつて設置された Organ Procurement and Transplantation Network

(OPTN) が、生体移植についてもポリシーを出す権限が認められた。さらに、メディケアによつて移植を行うとする移植センターは、連邦規則の定める諸要件を遵守しなければならぬことになっている。

2 移植件数

OPTN・SRTTR の調査によると、二〇〇五年の生体腎移植は六五六三件（うち兄弟姉妹からが一七二三、配偶者以外の非血縁者からが一四四六、子からが一三三三、配偶者からが七八一、親からが七七二など）、生体肝移植は三二二件（うち子からが八七、配偶者以外の非血縁者からが五八、親からおよび兄弟姉妹からがそれぞれ五三など）、生体肺提供は一件（配偶者以外の非血縁者から一、ただし二〇〇五年だけが突出して低く、近年は年一五件から三〇件ほどで推移していた）であつた。一八歳未満の者がドナーとなることは極めて稀である（二〇〇五年には〇名であり、ここ一〇年の平均でも、腎臓が一・六名／年、肝臓は〇・三名／年）。なお、死体腎移植は一万一一〇二件、死体肝移植は六〇四二件、死体肺移植は二三〇

