

201023021A

## 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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福嶋 教偉

平成23(2011)年 5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 …………… 18	
久志本 成樹	
3. 脳死ドナー管理に関する研究 …………… 22	
田中 秀治	
4. 脳死臓器摘出手術における呼吸循環管理に関する研究 …………… 30	
西山 謹吾	
5. 心停止ドナーの管理に関する研究 …………… 32	
鹿野 恒	
6. 心停止ドナーの評価・管理、特に心停止下献腎提供増加の可能性について …………… 35	
杉谷 篤	
7. 脳死下・心停止下における肝臓提供に関する研究 …………… 37	
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 …………… 40	
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 …………… 42	
菊池 雅美	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 44	
IV. 研究成果の刊行物・別刷、資料 …………… 45	



厚生労働省科学研究補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業研究事業)  
総括研究報告書

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」が施行後13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103例中86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。2009年7月13日に「臓器移植に関する法律」の改正案（A案）が可決され、2010年7月から飛躍的に臓器提供数が増加した。今後も脳死臓器提供は増加する傾向にあり、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。

平成22年度は、以下の6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2004-2008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) 2009年3月にスペインバルセロナにおけるTOTAL PROCUREMENT MANAGEMENT ADVANCE COURSEを受講しその提供病院へアプローチと臓器提供のありかたを提供施設として研修し、我が国の脳死ドナーの管理マニュアル作成の基礎とした（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) 欧米各国のOPOのリーダーを集めたTransplant Donation Global Leadership Symposiumに参加して、欧米の臓器提供における評価・管理を研修した（福嶋）
- 5) 平成20、21年度の結果から、脳死ならびに心停止後ドナーの評価・管理の指針を作成し、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し、メディカルコンサルタントに対して1回、5類型臓器提供施設に対して2回の研修会（東日本、西日本）を行った（約200名の参加）。
- 6) 本研究の成果を元に、平成21年2月から平成23年3月までに全国で28回の、ドナー評価・管理及び摘出手術時の呼吸循環管理に関する研修会を行なった（述べ950名の参加）。
- 7) 上記研修会に参加した医療スタッフの所属する7施設で、法改正後脳死臓器提供が行なわれ、ドナー評価・管理及び摘出手術時の呼吸循環管理がドナーコーディネーター、メディカルコンサルタント、提供病院スタッフが連携して執り行われた。

## 分担研究者

東北大学	久志本成樹
国士舘大学院	田中秀治
高知赤十字病院	西山謹吾
市立札幌病院	鹿野 恒
藤田保健衛生大学	杉谷 篤
旭川医科大学	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 14 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103 例中 86 例に福島が関与）、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、2009 年 7 月 13 日に「臓器移植に関する法律」の改正案が可決され、2010 年 7 月 17 日に施行され、飛躍的に脳死臓器提供数が増加した。今後も脳死臓器提供は増加する傾向にあり、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（福島、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) 2004-2008 年度の日本臓器移植ネットワーク東日本支部の担当する地域の心停止後腎臓提供（杉谷、鹿野、中山、菊池）におけるドナ

一評価、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) 2009 年 3 月にスペインバルセロナにおける TOTAL PROCUREMENT MANAGEMENT ADVANCE COURSE を受講しその提供病院へアプローチと臓器提供のありかたを提供施設として研修し、我が国の脳死ドナーの管理マニュアル作成の基礎とした（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) 欧米各国の OPO のリーダーを集めた Transplant Donation Global Leadership Symposium に参加して、欧米の臓器提供における評価・管理を研修した（福島）。
- 6) 平成 20、21 年度の結果から、脳死ならびに心停止後ドナーの評価・管理の指針を作成し、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し、メディカルコンサルタントに対して 1 回、5 類型臓器提供施設に対して 2 回の研修会（東日本、西日本）を行った（述べ 200 名参加）。
- 7) 本研究の成果を元に、平成 21 年 2 月から平成 23 年 3 月までに全国で 28 回の、ドナー評価・管理及び摘出手術時の呼吸循環管理に関する研修会を行なった（述べ 950 名参加）。
- 8) 上記研修会に参加した医療スタッフの所属する 7 施設で、法改正後脳死臓器提供が行なわれ、ドナー評価・管理及び摘出手術時の呼吸循環管理がドナーコーディネーター、メディカルコンサルタント、提供病院スタッフが連携して執り行われた。

### 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、平成 23 年 5 月 20 日現在（135 件の脳死臓器提供）のわが国の臓器提供率は、心臓 77.0%、腎臓 92.6%、肝臓 79.2%、脾臓 79.1%、肺 64.4% 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、腎臓は同程度で、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。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) 心停止後腎臓提供の検討

2004 年から 2008 年の間に、日本臓器移植ネットワーク東日本支部の担当する地域における心停止後腎臓提供情報を検討し、心停止腎臓提供にいたる割

合、至らなかった理由について検討した。

全ドナー情報は 1033 件であったが、有効情報は 533 件、コーディネーター (Co) が説明したのが 383 件、家族の承諾が得られたのは 270 件、腎提供に至ったのが 195 件であった。家族承諾が得られたにも係らず腎提供に至らなかった 75 件を検討したところ、47 例は、承諾後家族が拒否、状態回復、司法解剖など、摘出できない理由があり、28 例は腎摘出できた可能性があった。腎機能低下と判断された 6 例が認められたが、ドナー管理により移植できた可能性が示唆された。

この間に提供された腎臓を移植されたレシピエント 277 例し、移植結果に及ぼす因子を検討した。Extended criteria donor (ECD) からの献腎移植も Standard criteria donor (SCD) と比較して、透析離脱率、生着率に差はないが、待機期間、透析歴の延長とともに結果が悪くなる傾向がみられた。

### 3) 我が国のドナー評価・管理の教育システム構築のための TPM 研修 (田中)

2009 年 3 月にスペインバルセロナにおける TOTAL PROCUREMENT MANAGEMENT ADVANCE COURSE を受講しその提供病院へアプローチと臓器提供のありかたを提供施設として研修し、我が国の脳死ドナーの管理マニュアル作成の基礎とした。結果：スペインではドナーを得るためには医師・コーディネーター・看護師などの医療職は全く関係なく、いかに臓器提供の熱意をもつか否かが大きなポイントであった。ドナー・家族の提供の意思を尊重する点からも、提供側・移植側などといった分類をするよりも、より多く病院で臓器の提供を提示する人にその意思をかなえることができるかを国を挙げて真剣に検討することが重要である。しかし、現在、提供病院側には医療体制自体の崩壊、医師・看護師への教育体制の欠如、地域による臓器提供に対する温度差、終末期医療への批判、医師の移植や脳死判定の煩雑さなどの阻害要因が横たわっており救急医療体制や救急医や看護師教育の中に組み込まれないと、我が国では十分なドナーが得られないと予想される。考察：救急医は、多くの時間を患者の救命のため日々費やしている。しかし臓器移植法によって臓器提供と直面せざるを得なくなった。また最近ではよりよい終末期医療を提示することが救急医に求められるようになってきている。一見この相反するように見える医療形態は、実は患者およびその家族の終末期の意思表示である「living will」や「臨死状態でのインフォームド・コンセント」といわれる患者主体の医療形態の根本をなすもので共通の概念となりえる。われわれ救急医学会全体を通じて、いま新しい終末期における合意と承諾のために柔軟な対応を迫られている。今後、行政・学会・JOT の三者

が力を合わせ、提供病院側には医師・看護師への教育体制を構築することが、重要な鍵を握っていると思われた。さらには救急医側の診療体系や努力を理解するように一般市民への効果的なマスメディア戦略こそが極めて重要であると考えられる。

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る。

2010 年 7 月に施行される改正法により、脳死下臓器提供・臓器移植数は 3 倍程度あるいはこれ以上にまで増えており、平成 21 年度研究においては、支援体制構築ための問題を抽出するとともに、提供経験施設よりの意見を求め、以下の点に関して実現へ向けた具体的方向性を検討した。

- ◆ 脳死判定支援医師の資格認定と登録制
- ◆ 脳死判定支援医師とメディカルコンサルタント業務に関わる問題
- ◆ 費用に関する問題

改正法のもとにおいて十分な機能をしうる具体的な支援体制の構築を行っていくものである。

5) 欧米各国の OPO のリーダーを集めた Transplant Donation Global Leadership Symposium に参加して、欧米の臓器提供における評価・管理を研修した(福畠)

2010 年 5 月 10 日

#### 1. 臓器提供に対する国際的な戦略について

米国、日本、ヨーロッパの臓器提供の現状報告、課題と将来展望について講習があり、同時に各国における臓器提供の啓発活動について討論があった。

2010 年 5 月 11 日

#### 1. 臓器提供を増加させるための取り組みについて：リーダーシップについて

米国、スペイン、カナダにおける臓器移植の敬意初活動の現状報告があり、特にいかにメディア

を利用して普及するかについて討論された。

## 2. リーダーシップとチームビルディング

臓器提供をスムーズに行なうためには、リーダーシップはもちろんの事、業務分担を行なうことも重要であるので、チームに分かれて、リーダー、サブリーダー、部員の役割分担、リーダーシップについて研修した。

2010年5月12日

### 1. 臓器提供の倫理的・法的基盤について

国によって臓器提供に関する倫理的・法的基盤が違うので、その現状について講習を受けた後、各国の臓器提供に関する考えを討論した。

### 2. リーダーシップとチームビルディング

組織移植の普及啓発を例にして、チームごとに臓器提供組織の構築並びにパフォーマンスを発揮する方法について発表を行った。

### 3. 実地研修

ドナー管理、コーディネーター教育ツール、ケーススタディなどを研修した

この他、3日間に渡り、臓器提供、組織提供が減少した時に、OPOとしてどのように対処するかをチームで検討した。

## 6) 臓器提供時のドナー評価・管理、摘出手術時の呼吸循環管理に関する勉強会 (マニュアル添付)

### ①メディカルコンサルタント (MC) 研修会

対象： メディカルコンサルタント、今後メディカルコンサルタントになる医師

日時： 平成22年10月7日 (木)

場所： 浜松町 AP 会議室 Eルーム

参加： 25名 (心臓移植施設から2-3名)

1. 脳死臓器提供におけるドナー評価・管理
2. 摘出手術における呼吸循環管理
3. ドナー評価・管理及び摘出手術におけるコーディネーターの役割

### ② 東日本支部脳死臓器提供施設臓器提供時のドナー評価・管理、摘出手術時の呼吸循環管理に関する勉強会

対象： 東日本脳死臓器提供施設 (4 類型 120 施設、日本小児総合医療施設協議会 12 施設)

日時： 平成22年12月15日 (水)

場所： タイム24ビル

参加： 84名 (内、ドナーコーディネーター4名)

1. 改正法施行後の脳死臓器提供の現状 JOT 医療本部 芦刈 淳太郎
2. 改正法施行後の脳死臓器提供の流れ JOT 医

療本部 菊池 雅美

3. 脳死臓器提供におけるドナー評価・管理 大阪大学医学部附属病院 移植医療部 福嶋 教偉
3. 摘出手術における呼吸循環管理 大阪大学医学部附属病院 移植医療部 福嶋 教偉
4. ドナー評価・管理及び摘出手術におけるコーディネーターの役割 JOT 東日本支部 中山 恭伸
5. 提供病院の支援体制東北大学 高度救急救命センター 久志本 成樹

### ③ 西日本支部中四国・九州・沖縄地区脳死臓器提供施設臓器提供時のドナー評価・管理、摘出手術時の呼吸循環管理に関する勉強会

対象： 西日本支部中四国・九州・沖縄地区 (4 類型施設、日本小児総合医療施設協議会施設)

日時： 平成23年1月19日 (水)

場所： 福岡交通センター 大ホール

参加： 80名 (内、ドナーコーディネーター14名)

1. 改正法施行後の脳死臓器提供の現状と流れ JOT 医療本部 菊池 雅美
2. 脳死臓器提供におけるドナー評価・管理大阪大学医学部附属病院 移植医療部 福嶋 教偉
3. 摘出手術における呼吸循環管理 大阪大学医学部附属病院 移植医療部 福嶋 教偉
4. ドナー評価・管理及び摘出手術におけるコーディネーターの役割 JOT 東日本支部 中山 恭伸
5. 提供病院の支援体制 飯塚病院 脳神経外科 名取 良弘
6. 脳死臓器提供の経験 九州大学救命センター 野口

## 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、平成23年5月20日現在 (135件の脳死臓器提供)のわが国の臓器提供率は、心臓77.0%、腎臓91.8%、肝臓79.2%、膵臓79.1%、肺64.4%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、腎臓は同程度で、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倍程度になっているが、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) 心停止後腎臓提供の検討

2004年から2008年の東日本支部における心停止後腎臓提供情報を検討し、家族承諾が得られたにも係らず腎臓提供に至らなかった75件であった。その理由を検討すると、28例は腎臓摘出できた可能性があった。腎機能低下と判断された6例が認められたが、ドナー管理により移植できた可能性が示唆された。

この間に提供された腎臓を移植されたレシピエント277例し、移植結果に及ぼす因子を検討した。Extended criteria donor(ECD)からの献腎移植もStandard criteria donor(SCD)と比較して、透析離脱率、生着率に差はないが、待機期間、透析歴の延長とともに結果が悪くなる傾向がみられた。

## 3) 我が国のドナー評価・管理の教育システム構築のためのTPM研修(田中)

TPMの研修に参加し、ドナー評価・管理を系統的に教育することの重要性を痛感した。日本の現状を踏まえた、教育システムの構築を行なう必要があると考えられた。

## 4) 提供施設にアンケート調査

昨年度施行のアンケート調査結果の概要(平成20年度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: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報告書)は、以下のようにまとめることができる。

①当該診療科医師数5人以下の施設が約40%であり、うち1から2名の医師がこれらの長時間におよぶこれらの手続きにほぼ専従となり、さらに家族のケアなどのための看護師、施設内外の調整のための事務職員、手術室スタッフなどの多くの人員による体制整備を要する。②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、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。アンケートでは、臨床的脳死診断から法的脳死判定終了までの時間に、2/3の施設において日常診療に影響をきたしており、1/4の施設では救急患者受け入れ困難・不能が生じている。脳死判定以降のドナー管理の時間帯においても同様である。

③法的脳死下臓器提供が日常的な業務とは言ふこと

ができ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。

平成18年4月、日本臓器移植ネットワーク、及び同臓器提供施設委員会は日本救急医学会、日本脳神経外科学会、日本麻酔科学会、及び日本集中治療医学会に対して、脳死下臓器提供時の法的脳死判定に際しての医師派遣の支援要請を行っている。日本脳神経外科学会は法的脳死判定の際の脳波検査や所見に関しての支援、日本救急医学会では脳死判定に経験のある日本救急医学会指導医126名が登録しているが、実質的活動は限定的である。

今回の検討結果をもとに、改正法のもとにおいて十分な機能をしうる具体的な支援体制の構築を行っていくものである。

## 5) ヨーロッパ(ドイツ)の臓器提供機関(OPO)を訪問し、実態調査を行った(福冨)

ドイツの臓器移植ネットワーク(OPO)のDeutsche Stiftung Organtransplantation(DSO)のGünter Kirste氏が、International Symposium for Organ Donation and Procurement(ISODP)及びWorld Transplant Dayを主催していたため、ドイツのOPOのみならず、各国のOPOの情報を収拾することができた。

我が国のドナー評価・管理システムの構築、その後のマニュアル作成、さらには教育システムを構築するのに有用であった。

## 5) 臓器提供時のドナー評価・管理、摘出手術時の呼吸循環管理に関する勉強会

上記の内容について研修会を行い、脳死臓器提供の経験施設医療者146名、メディカルコンサルタント(MC)25名の参加があり、現場での考えなどを聴取しマニュアルを作成することができた。

MC勉強会以前は4名で行なっていたMC制度であったが、心臓移植施設から18名、肺移植施設から25名のMCが任命され、その後の脳死臓器提供事例でMCの活動を行うことができた。

また、勉強会に参加した提供施設の内、8施設で脳死臓器提供が実施され、ここで研修した内容に沿ってドナー評価、管理、摘出手術の呼吸循環管理が行われた。

## 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。

3年間の研究の成果を元に、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・マニュアルを作成し、それに沿った勉強会を行い、その管理が脳死臓器提供で実践された。

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) Ohkawara H, Fukushima N, Kitagawa T, et al. Tissue procurement system in Japan: the role of a tissue bank in medical center for translational research, Osaka University Hospital. *Transplant Proc.* 2010;42(1):190-2.
- 2) 福寫教偉: 心臓移植におけるマージナルドナー 日本での成績 移植 2009; 44(4): 336-342
- 3) 福寫教偉: 医療経済学的に見たわが国の移植医療の現状と課題 移植 2009; 44(1): 2-9
- 4) 福寫教偉: 【これからの10年】臓器移植法改正後の課題 移植 特集号 2009; 44(特集号): S207-213

##### 2. 学会発表

- 1) N Fukushima, et al. Japanese strategies for maximizing heart and lung donor availabilities ISODP (2009.10) (ベルリン)
- 2) 福寫教偉、他。脳死下臓器提供におけるメディカルコンサルタントの役割。日本移植学会 (20

09.9) (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、福寫教偉、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69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(86件)を調査し、ドナーの評価・管理の状況を検討して、ドナーひとりあたりの提供臓器数および、肺移植後の成績と比較検討した。

メディカルコンサルタント(MC)が提供病院に赴きドナー管理をするようになった後、脳死臓器提供のほとんどの例でADHが使用されている。多くの例で血行動態は安定し、一人のドナーからの提供臓器数は増加し、MC導入前の4.6臓器から6臓器に増加した。欧米は4臓器に満たない。その結果、平成23年5月20日現在(135件の脳死臓器提供)のわが国の臓器提供率は、心臓77.0%、腎臓91.8%、肝臓79.2%、膵臓79.1%、肺64.4%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、腎臓は同程度で、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。

一方、脳死臓器提供50例目から無気肺・肺炎の認められるドナーに対して積極的に気管支鏡を行なうようになり(6-8時間間隔で気管支鏡を用いて観察しながら気管内吸引)、肺の提供率は有意に増加し、肺移植後のprimary graft failureの発生に差はなかった。肺の提供率が増加した上、肺移植後の4年生存率が58.6%から85.6%に有意に増加した(国際心肺移植学会統計:全世界の4年生存率59.4%)。つまり、脳死ドナーの肺管理は、臓器提供数を増やすだけでなく、移植後の肺機能も改善することができることがわかった。

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、平成23年5月20日まで104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 (135 件) を調査し、ドナーの評価・管理の状況を検討して、ドナー一人の臓器提供数、及び肺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 (135 件) を調査し、ドナーの評価・管理の状況を検討して、ドナー一人の臓器提供数、及び肺移植後の成績と比較検討した。

## C. 研究結果

### 1. ドナーの臓器評価の実情

#### 1) 第一次評価

まず、提供病院などからドナー情報があった時点で、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 (表 1)。

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、HB 抗原陽性である。

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。

尚、心臓、肺、肝臓では、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・膵移植のように、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、これらの臓器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。

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。

#### 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。

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)。評価法の詳細を三次評価のところに示すが、MC は臓器毎にドナーとして適当かどうかを各種検査結果から総合して評価する。

臓器機能を評価する場合、評価直前の 1 時点だけのデータで評価するのではなく、脳死に至る前から、その時点までの変化を見て、回復傾向になるかどうかを検討することも重要である。後述する、ドナー管理を行い、血行動態が安定し、動脈酸素分圧が増加することで、移植可能となる臓器も少なくない。

喀痰や血液の培養検査、感受性検査が前もって分かっている方が良いが、摘出までに結果が分からなくても、摘出時に採取して移植施設に戻ってから検査にサンプルを提出よりも早く結果がでるので、移植後管理に極めて有用である。感染が疑われた時には、塗抹標本のグラム染色も有用である。

結核や好酸菌感染症が疑われた時には、迅速な PCR 法を行う。2 日間要するが、クオンティフェロン (QFT) 検査も有用である (明らかに胸部レントゲン写真、胸部 CT で感染巣が認められたり、臨床上結核が疑われたりする場合には、ドナーとして不適である)。腫瘍が疑われる場合には、各種腫瘍抗原検査を行う。

#### 3) 第三次評価

移植施設のスタッフが、摘出直前の臓器の状態を把握することは、移植後の臓器機能や問題点などを予測したり、ドナー臓器に応じて保存・摘出手技に工夫を加えたりすることができるので、移植後の成績を向上させていると考える。また、移植施設自らの責任で、移植するか否かを決定するので、提供施設に評価 (移植の可否の決定) の責任を転嫁することがないことも、臓器提供病院の負担を減らすという意味で、重要である。

##### (1) 心ドナーの第三次評価

まずは、病歴から、心停止の有無 (あれば時間と心肺蘇生方法)、カテコラミン・抗利尿ホルモンの使用の有無 (使用していれば投与量とその変化)、輸液・輸血の有無について検討する。5 分程度心停止の既往があっても、心拍再開後 24 時間以上経過し、心機能が改善してくるもの (特に心電図で虚血性所見が改善する例) では、ドナー心として問題ないことが多い。

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) がまったく正常であることは稀である。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。脳死完成時には、急激な血圧上昇や不整脈をきたしたり、心停止に陥る場

合も多いので、心電図に虚血性の変化を認めることが多いが、回復傾向があったり、梗塞の所見とならなければ、ドナー心として問題ない。クレアチニンフォスフォキナーゼ (CPK-MB) の変化も心筋障害の評価の参考にする。

心エコー図が最も重要で、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。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。血流測定が可能なエコーの場合には、冠動脈の血流を測定し、狭窄がないか推測する。一般的に EF50%以上、房室弁逆流 2 度未満であることが望ましい。低心機能の場合でも、ドナーがレシピエントに比較して体格が大きい場合には、移植可能であることも多い。

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えるような評価システムが重要である。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、冠状動脈造影検査が施行できる提供病院は極めて少ない。腎機能低下を懸念して造影はできないことが多いが、高速度 CT で冠状動脈硬化の程度を評価することは重要である。これらの評価が、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。明らかな冠状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。これまで 1 例、触診で 3 枝に長い領域に及ぶ冠動脈硬化を認めたために、移植を断念している。

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と判断され、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。

## (2) 肺ドナーの第三次評価

年齢は原則として 55 才未満とするが、それ以上高齢であっても、条件が他の適していればドナーとなり得る。まずは、病歴から、気管挿管時の誤嚥がなかったか、経過中に肺炎・無気肺などはなかった

か、どのような抗生剤が使用されたかを検討する。

次に、外表からの評価を行い、胸部に外傷・感染巣がないかを検索し、次に経時的に胸部レントゲン写真を見て、無気肺はないか、肺感染症がないか、または肺炎像があっても増強しているのかどうかを検索する。脳死患者で長期の人工呼吸管理を行うと、咳嗽反射がないので肺炎や無気肺が増強してくることが多い。体の後ろ側に喀痰がたまりやすいので、その部位の所見を見落とさないように注意する。可能であれば、胸部 CT を見る。こまかい肺炎像、無気肺、胸水、腫瘍病変を観察するには CT が有用である。人工呼吸器の条件を FI02 1.0、PEEP 5cmH2O として、5 分後に PaO2 が 300mmHg 以上であることを確認する。多少、それより低値な場合には、すこし条件を変えて再度検索を行う。体格の大きい人 (特に肥満) などでは、体位を変えたり、吸痰したりしてから再度検索する。

さらに、気管支鏡を行い、気道内に膿性あるいは血性分泌物や誤嚥の所見、気道内面に炎症所見 (発赤、腫脹、浮腫、velaq など) がないか検索する。膿性痰があっても、1-2 回の吸痰できれいになれば、ドナーとして使用していることが多い。なお、これらの所見が明らかに一側に限られている場合は、摘出手術時に吸入酸素濃度を 100% とし、その側の肺静脈血の酸素分圧が 300mmHg あれば、片肺移植のドナーとしている。

## (3) 肝ドナーの第三次評価

肝臓の評価は、他の臓器同様に第三次評価も重要であるが、心や肺に比較して保存許容時間が長く、開復時や摘出後保存までの間にも、触診・視診を行うことができる。第三次評価までに、ドナーの年齢、死因、心肺蘇生の有無、肥満の有無、肝疾患の既往の有無、経時的な血圧、脈拍、循環血液量、カテコラミン量、動脈血液ガス、尿量、電解質、感染・外傷の有無、血液データ (電解質、特に Na (155mEq/L 未満が望ましい)、BUN/Cr、血糖、アミラーゼ、リパーゼ) をチェックする。心停止ドナー、長時間の心肺蘇生、高濃度のカテコラミン使用、高 Na 血症は、marginal donor であり、慎重にドナーの可否を決定する。特にドーパミン 15 $\mu$ g 以上、アドレナリン、ノルアドレナリンの使用歴には注意を要する (但し、尿崩症のための抗利尿ホルモンの使用は問題ない)。慎重に水分を補給し、抗利尿ホルモンを投与しても、Na 値が下がってこない場合には断念することが多い。脳死完成時などに一時的に肝酵素が上昇しても、改善してくる場合は、ドナーとして適応である。肝酵素の異常値の遷延、ビリルビン値が高値の場合には、ドナーとして不適である。

腹部エコーで、肝臓の形態を観察し、脂肪肝 (肝腎コントラストで評価)、肝硬変、肝嚢胞、肝腫瘍、肝動静脈、門脈、胆管の拡張・壁の異常を検索する。肝腫瘍の有無、脂肪肝の程度をより正確に評価するには、腹部 CT があることが望ましい。

開腹時の所見としては、肝臓の大きさ、色調、硬



度、実質及び周囲の脂肪浸潤の有無、肝動脈の変異の有無をチェックする。脂肪肝やショック肝が疑われる場合には、病理学的検査を至急で行う。

#### (4) 膵ドナーの第三次評価

膵臓の評価は、他の臓器同様に第三次評価も重要であるが、保存許容時間が長く、移植前に血管吻合などの準備をするために、開腹時、摘出後保存まで、移植直前の bench surgery の際にも、触診・視診を行うことができる（保存時間が長いと、摘出後確認してから、レシピエントの手術を開始しても、十分に間にあう）。

第三次評価までに、ドナーの年齢、死因、心肺蘇生の有無、肥満の有無、経時的な血圧、脈拍、循環血液量、カテコラミン量、動脈血液ガス、尿量、電解質、感染・外傷の有無、血液データ（電解質、BUN/Cr、血糖、アミラーゼ、リパーゼ）をチェックする。45歳以上で死因が脳血管障害のドナー、心停止ドナー、長時間の心肺蘇生、高濃度のカテコラミン使用例は、marginal donor であり、慎重にドナーの可否を決定する。特にドーパミン 15 μg/Kg/min 以上、アドレナリン、ノルアドレナリンの使用歴には注意を要する（但し、尿崩症のための抗利尿ホルモンの使用は問題ない）。155mEq/L 以上の高 Na 血症は、肝ドナーと同様、ドナーとして不適である。

腹部エコーで、膵臓の形態を観察し、膵石、膵管の拡張・壁の異常、膵臓の density (脂肪浸潤の程度)、嚢胞の有無を検索する。膵腫瘍の有無をより正確に評価するには、腹部 CT があることが望ましい。

開腹時の所見としては、膵臓の大きさ、色調、硬度、実質及び周囲の脂肪浸潤の有無、肝動脈の変異の有無をチェックする。膵実質や膵管が硬い場合や、膵石を認める場合や、実質が萎縮している場合には、ドナーとして相応しくない。

#### (4) 腎ドナーの第三次評価

腎臓の評価は、他の臓器同様に第三次評価も重要であるが、保存許容時間が長く、移植前に血管吻合などの準備をするために、開腹時、摘出後保存まで、移植直前の bench surgery の際にも、触診・視診を行うことができる（保存時間が長いと、摘出後確認してから、レシピエントの手術を開始しても、十分に間にあう）。

第三次評価までに、ドナーの年齢、死因、心肺蘇生の有無、経時的な尿量、血圧、脈拍、循環血液量、カテコラミン量、動脈血液ガス、尿量、電解質、感染・外傷の有無、血液データ（電解質、BUN/Cr など）をチェックする。

腹部エコーで、腎臓の形態を観察し、腎結石、腎盂、尿管の拡張・壁の異常、嚢胞や腫瘍、馬蹄腎などの形態異常の有無を検索する。腎動脈の形態、腎血流の評価も有用である。

開腹時の所見としては、腎臓の大きさ、色調、硬度、実質及び周囲の脂肪浸潤の有無、腎動脈・静脈の変異の有無をチェックする。

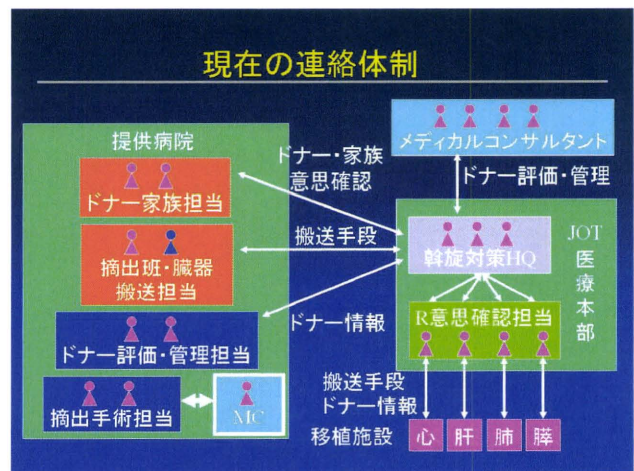


図1. 現在のドナー連絡体制

## 2. 脳死ドナーの管理

ドナー評価の項でも述べたが、脳死ドナーのうち、すべての医学的条件が標準的ドナー適応基準 (standard criteria) に該当するドナーは20%しかない。従って、ドナー不足を解消するためには、いかに境界領域のドナー臓器を移植できるようにするかが重要である。このことは、臓器提供数の極めて限られている我が国で特に重要である。

つまり、ドナー管理の目的は、単に摘出手術までドナーの循環動態を安定させることではなく、少しでも多くの臓器を提供可能にし、しかも境界領域にある臓器の機能を改善させ、移植後の臓器機能を向上させることである。このことにより、多くの移植希望者が臓器移植の恩恵に浴せることができる。同時に、できるだけ多くの臓器を提供したいと思われる、ドナーとそのご家族の願いも叶えることになるのである。しかし、無理に移植を敢行して、レシピエントが移植後早期に死亡すると、ドナー家族はもう一度家族を失った思いになる（時には、臓器を提供したことでレシピエントに迷惑をかけたのではないかという自責の念を抱くことになる）ことを忘れてはならない。つまり、primary graft failure (PGF) をなくすことは、レシピエントにとってだけではなく、ドナー、そのご家族にとっても重要なのである。

さて、本格的なドナー管理（移植臓器の機能温存・回復のための管理）は、脳死判定 2 回目終了し、かつ家族承諾のあと開始する。基本的には、呼吸循環動態を安定させ、すべての臓器の機能の維持並びに回復を目指す。血行動態的な指標は、①収縮期血圧 90 mmHg 以上、②中心静脈圧 (CVP) を 6-10 mmHg、③時間尿量を 100 ml/hr (又は 0.5-3 ml/kg/hr) 以上、④心拍数 80-120 回/分に保つことである。

一般の集中治療と異なるのは、管理開始後数時間から半日以内に臓器摘出手術が始まるので、その間に如何に多くの臓器をバランスよく機能維持・改善させるかが課題となる。血圧が低下している場合には、腹部臓器の血流を維持するために、末梢動脈を

収縮させるようなアドレナリン (AD) やノルアドレナリン (NAD) の使用は避ける (すでに使用しているときには、可能な限り減量) ことも重要である。

また、ドナー管理を適切に行うには、脳死の病態 (脳死完成前から成立後) を熟知しておくことが重要である。

## 脳死の病態

### 1) 脳死完成時の血行動態

脳死に陥る際には、脳圧が亢進するなどの影響で、急激に血中カテコラミンが上昇し (交感神経ストーム; sympathetic/autonomic storm)、心拍数、血圧、心拍出量及び末梢血管抵抗が上昇する。そのために、心筋の酸素の需要と供給に極端な不均衡が生じ、心筋の代謝障害や、心筋細胞の障害 (細胞融解、微小壊死など) を来す<sup>1,2)</sup>。この時期には、心電図上、心筋虚血、伝導障害や不整脈がよく認められる。動物実験において、組織学的に検索すると、この時期の心筋には広範な心筋虚血障害や壊死、末梢血管の収縮などが認められる。この時期に 10-20% の患者で心停止を来す。この急激なカテコラミンの上昇は非常に短期間であるが、この時期に短時間作用型の  $\beta$  遮断剤やニトロプルシドを使用すると心筋障害が軽減することが、動物実験や心臓移植の臨床で知られている。

脳死となる患者の多くは、脳浮腫の治療のためにグルセオールや利尿剤が使用され、また徐々に尿崩症に移行していくので、循環血液量が乏しい状態となる。また脳死が成立すると、延髄にある血管運動中枢 (vasomotor center) の機能喪失が起こり、血圧の自動制御が消失する。同時に交感神経の支配もなくなるため、末梢血管の tone が低下 (末梢血管抵抗の著明な低下) し、容易に血圧が低下しやすい状態となる。このような循環動態を的確に評価するためには、CVP のモニターが重要である。Swan-Gantz (SG) カテーテルが挿入されている方がより血行動態を把握しやすいが、SG カテーテルが入っていることは稀である。

CVP のモニターに加えて、カテコラミンが均等に中心静脈血内に入ることも循環管理に重要なので、中枢ルートは頸静脈か、鎖骨下静脈から挿入され、先端が右心房内まで到達していることが望ましい<sup>1)</sup>。

脳死完成時に生じる心筋障害の部位・程度を評価するのに、心エコー検査は有用である。心停止の有無にかかわらず、心筋障害の多くは、壊死によるものではなく一時的で回復することが多い (neurological myocardial stunning という)。その場合、多くは 24 時間以上で回復してくるので、心エコーで経過を観察することは有用である。

中心静脈血酸素飽和度 ( $S_{O_2}$ ) も全身臓器灌流の状況を把握するために有用であるが、脳死のために脳での酸素消費が減少したり、敗血症や感染症のために酸素需要が亢進したりすることがあるため、通常より高い目 80% 以上に保つ方が良いとされている<sup>1)</sup>。

### 2) バゾプレッシン (抗利尿ホルモン: ADH) 分泌低下: 尿崩症

脳死に至り、下垂体後葉の機能が消失すると、下垂体後葉から ADH の分泌が低下し、多くは消失する (ADH は末梢の組織でも幾分合成されているので、全例が感知できなくなるほど低下するわけではない)。

ADH は、そのほとんどが視床下部にある神経細胞体で前駆物質が合成され、軸索輸送により下垂体後葉にあるシナプスに送られ、血管内に分泌される。主な作用は、①腎集合管の細胞の管腔側の細胞膜の透過性を亢進させて、水の再吸収を促進する作用、②血管を直接収縮させる作用なのである。そのため、①が喪失すると尿崩症となり、尿量が著明に増加 (時間 300-400ml) するので、水分出納を保つのは困難となり、血圧は不安定となる。また、②が喪失すると、末梢血管の tone が低下し、これも血圧低下の原因となる。

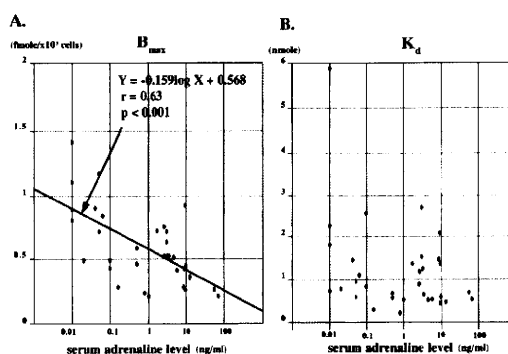


図 2a

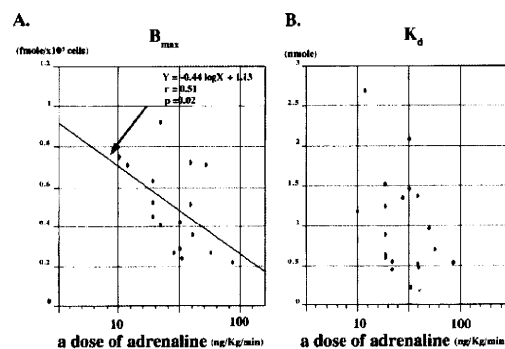


図 2b

図 2. 脳死者のリンパ球の  $\beta$  アドレナリン受容体:  
**2a**: 血清アドレナリン濃度とリンパ球の  $\beta$  アドレナリン受容体の密度 ( $B_{max}$ )・親和性 ( $K_d$ ): 血清アドレナリンが増加すると  $B_{max}$  は減少する。資料 7 から引用。  
**2b**: 脳死者のアドレナリン投与量とリンパ球の  $\beta$  アドレナリン受容体の密度 ( $B_{max}$ )・親和性 ( $K_d$ ): アドレナリン投与量が増加すると  $B_{max}$  は減少する。資料 7 から引用

前述の 2 つの作用以外に、ADH には  $\beta$  アドレナリン (AD) 受容体への AD の親和性を増加させる作用<sup>3)</sup> が

ある。つまり、ADHの分泌が減少すると、心筋細胞や血管の $\beta$ アドレナリン受容体の親和性が低下し、 $\beta$ アゴニストの需要が増加する。その結果、血中のAD濃度が増加したり、ADの使用量が増加したりすると、 $\beta$ AD受容体のdown regulationが起こり、心筋の $\beta$ AD受容体密度が減少することになる。

実際、ADHを使用することで、脳死完成後のショックの時間を短縮することが、脳死患者の心機能・他の臓器機能を改善すると報告されている<sup>4,5)</sup>。また、阪越ら<sup>6)</sup>は、雑種成犬の脳死モデルにおいて、ADを投与すると、心筋組織の $\beta$ AD受容体の密度と親和性が低下することを証明している。著者<sup>7)</sup>は、脳死患者のカテコラミン血中濃度とアドレナリン受容体の密度と親和性を検討し、ヒトにおいても $\beta$ ADの投与又は血中AD濃度がリンパ球の $\beta$ AD受容体の密度と負の相関があることを報告した(図1a, 1b.)。尚、血中ドパミン(DOA)濃度やDOA投与量と $\beta$ AD受容体密度にはこのような相関は見られなかった。このように、ADHを補充し、血中のAD濃度を上げないように管理することは、心筋のADに対する反応性を維持又は改善する意味で重要である。

臨床的に尿崩症は脳死患者の60-75%にしか見られないが、血管のtoneや $\beta$ AD受容体のことを考慮すると、尿崩症のない場合でも少量のADHを持続静脈内投与することは有用であると考えられる<sup>2)</sup>。

また尿崩症になると、多尿を来すとともに、高Na血症、低K、Mg血症、高血清浸透圧、循環血液量低下、細胞内水分の低下を来し、その結果、肝・脾機能障害、不整脈などを引き起こすので、その点でもADHを投与することは重要である<sup>1)</sup>。

### 3) 下垂体前葉機能の低下

下垂体の前葉は、下垂体硬膜外動脈の血管支配を受けているため、脳死になってもある程度血流が保たれているので、前葉のホルモンは完全に枯渇しないことが多い。動物実験では、脳死に陥ると急速に甲状腺刺激ホルモン(TSH)、副腎刺激ホルモン(ACTH)が減少し、甲状腺ホルモンや副腎皮質ステロイドが減少すると報告されているが、ヒトでは必ずしも一定しない。脳死ドナーの甲状腺ホルモン値と移植腎・心の機能に相関はなかったと報告している<sup>1,8-10)</sup>。

しかし、種々の実験・臨床データから、甲状腺ホルモン他のホルモンを補充すると、脳死患者での臓器機能が回復するというデータが報告され、後述するような複数ホルモン補充療法をアメリカ、カナダ、オーストラリアでは推奨している<sup>11-13)</sup>。

### 4) 除神経

脳死状態になると、心臓・血管への自律神経反射がなくなり、すこしの循環血液量の減少でも血圧が低下する<sup>1,2)</sup>。著者ら<sup>14)</sup>は除神経された心臓(心臓移植モデル)では、下大静脈を遮断して血液還流量が減少させたとき起こる心収縮力・心拍数の増加(心臓神経の反射による)が起こらないことを報告している。つまり、出血や上腹部圧迫や体位変換により心臓へ環流する血液が減少すると、容易に血圧が低下し、すぐには血圧が上がらない。やがて副腎から

ADが分泌されて、血圧が上昇するが、その時には、血圧が上昇しすぎたり、頻脈になったりする。また、血中のAD濃度が増加するので、心筋の $\beta$ AD受容体のdown regulationが起こり、心機能の低下を来すという悪循環となる。このような現象は、尿崩症となり循環血液量が乏しいときに顕著となるので、ADHの投与によりこの現象を軽減することが重要である。

心臓・血管神経反射と同様、脳死になると気管・気管支の反射(咳嗽反射)が消失する。そのため、気管内吸引を行っても、深部痰(特に体の後方)の吸引が不十分となるので、無気肺や肺炎の原因となりやすい。

## 脳死ドナー管理の実際

### 1) 循環動態の管理

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、ADHを投与(詳細は後述)して、カテコラミンの投与量を最低維持量(可能な限りDOA 10  $\mu$ g/Kg/min以下)にとどめる。血行動態の目標値は前述のとおり、①収縮期血90 mmHg以上、②中心静脈圧(CVP)を6-10 mmHg、③時間尿量を100 ml/hr(又は0.5-3 ml/kg/hr)以上、④心拍数80-120回/分、である。

### 2) ADH 補充療法

ADHの血中濃度が低下すると、前述のとおり、①尿崩症、②血管のtoneの低下、③心筋の $\beta$ AD受容体の親和性の低下を来すため、血行動態が不安定となる。尿崩症のある場合だけ、ADHを補充するという報告もあるが、②③を改善させる目的で、尿量が少ない場合でもADHを投与すべきである。開心術後や敗血症の際のショック時にADHを投与した場合と同様<sup>16)</sup>、ADHを投与すると循環動態が改善する結果、腎機能が改善するので、尿量は逆に増加することが多い。

ADHの投与法は、鼻腔内投与や筋肉注射でbolusに投与するという報告もあるが、最初にbolusで0.02 U/Kg(又は1U)静脈投与し、持続的に静脈投与(0.01-0.2 U/Kg/hr又は0.5-1 U/hr)する方が血行動態は安定する<sup>10-14)</sup>。ADH投与後血行動態が安定すれば、血圧(収縮期血90mmHg以上)と尿量(1-2 ml/Kg.hr程度)をモニターしながら、NAD、ADの順にカテコラミンのtaperingを図る<sup>1,15)</sup>。内因性、外因性のアドレナリンが減少してくると心拍数90-120回/分程度に安定する。ADH開始後、急激に尿量が低下した際には、ADHを減量する。

摘出手術前にADHを中止する報告も多いが、ADHの中止により急に尿量が増えたり、心筋・血管のアドレナリン感受性が低下したりすると、術中の血行動態が不安定となるので、中止しないほうが良い<sup>15)</sup>。

米国、カナダのガイドラインでは、4つのホルモン補充療法{メチルプレドニゾロン15mg/kg bolus)又は少量のhydrocortisone(50 mg 6時間毎)、トリヨードチロキシン(4  $\mu$ g bolus後、4  $\mu$ g/h持続投与)、及びADH(1U bolus後、0.5-4U/h持続投与)、インス



リン (1U bolus 後、血糖を 120-180mg/dl に維持)) のプロトコルが推奨されている<sup>11)</sup>。カナダのプロトコルでは、左室駆出率 (LVEF) 45%未満にこれを行なう<sup>12)</sup> となっている。

この方法で、Rosendale ら<sup>12)</sup> はカテコラミン使用量が有意に減少し、全ての臓器の提供率が増加した結果、1人のドナーからの提供臓器数が増加 (40歳未満で 3.8 から 4.2 臓器、40歳以上で 2.5 から 3.1 臓器) し、腎・心臓移植において移植後の 1 年生存率が有意に増加したと報告している。

しかし、実験・臨床の両面で、1つのホルモンの補充だけの結果を見た報告は少ない。Salim ら<sup>13)</sup> によると、DOA 10  $\mu$ g/kg/min 以上を要するドナーに T4 を投与し (T4 使用群 : N=96)、DOA の必要性の少ないドナーに T4 を使用しなかった (T4 非使用群 : N=27) 際に、提供臓器数が T4 使用群の方が非使用群よりも有意に増加 (3.2 から 3.9 臓器) したと報告している。但し、ADH の使用の有無が記載されていないので、単独の効果かどうかは不明である。

我が国では、甲状腺ホルモンの静脈内投与薬が保険収載されていないこともあり、これまでの脳死臓器提供では ADH の補充のみ (メチルプレドニゾロンは摘出手術直前に 1g bolus 投与のみ、インスリン・甲状腺ホルモンは使用せず) が行われてきた。しかし、2008 年の一人ドナーあたりの提供臓器数は 6 臓器であり、欧米に比して高く、ADH の補正だけでも十分であると考えられるが、さらに効果的なドナー管理を目指して、甲状腺ホルモンの是非を今後検討したいと考えている。

#### 4) 呼吸管理

脳死に至る前後で様々な全身性炎症反応が発生し、また交感神経系が過剰に興奮する (sympathetic/autonomic storm) ために、急性肺障害 (ALI) や成人呼吸促拍症候群 (ARDS) が 15-20% に発症する。また、前述の除神経の影響で、容易に無気肺となり、丹念に気管内吸引を行わないと肺炎を来し易い。また、尿崩症のために、過剰な水分補給を行って血清膠質浸透圧の低下を招くと、肺水腫にもなりやすい<sup>1,2)</sup>。

呼吸条件としては、低 FiO<sub>2</sub> かつ PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O で PaO<sub>2</sub> 100mmHg 以上、一回換気量 10-12 ml/Kg かつ最大気道圧 30mmHg 以下で、PaO<sub>2</sub> を 70-100 mmHg 以上 (SaO<sub>2</sub> で 95% 以上)、PaCO<sub>2</sub> を 30-35 mmHg (pH=7.35-7.45) に保つようにする。酸素投与濃度、一回換気量、PEEP を可能な限り低めに保つことは、肺の炎症性反応を軽減するので、移植後の肺機能を改善させるものと考えられている。

気道の神経反射 (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。特に身体の後方に無気肺ができやすい。しかし、脳死になると、心臓・血管反射が消失するので、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く、気道の管理がしにくい。血行動態が不安

定であると、さらに管理が難しくなるので、ADH を補充し、血行動態を安定させることは呼吸管理の面でも重要である。

咳嗽反射が無くなると、深部痰の吸引が不十分になるため、気管支鏡下に気管・気管支内吸引することは重要である。定期的に胸部レントゲンを撮り (一般的に 6-8 時間毎)、無気肺、肺炎の経過を観察しながら、気管内吸引を繰り返すと、移植肺の状態が改善するだけではなく、肺の提供の可能性が増加する。

#### 5) 電解質・ヘマトクリット・血糖の補正

高 Na 血症が肝・腎機能に悪影響を及ぼすことは良く知られている。心臓においても、Hofer らは<sup>17)</sup>、Na 130mEq/l 未満、170 mEq/l 以上のドナーからの移植した患者の 1 年生存率は、正常範囲のドナーからの移植患者より有意に低かったと報告しており、Na を正常化することは重要である。高 Na 血症の補正のために Na 無添加 (又は低 Na) の輸液を行なうことが多いが、これだけでは不十分であり、ADH を補正することにより、Na 利尿を図ることが重要である。血清 Na 値を 135-150 mEq/l を目標に補正する。

尿崩症となり、循環血液量が低下すると、多量の輸液がされ、血液が希釈され、低 K 血症、貧血になりやすい。まずは、ADH で尿崩症を治療しながら、定期的に血清 K 値を測定し、中枢ルートから K を補充することが重要である。血清 K 値を 3.8-4.5 mEq/l 程度に補正する。短期間の補正を余儀なくされる場合は、シリンジで倍希釈程度の KCl を投与 (0.2 mEq/kg/hr) しなければならないこともあるが、その際は慎重に監視しながら投与する。一般に尿崩症が改善するとともに、血清 K 値も正常化してくることが多い。

貧血は臓器機能を低下させるので、ヘマトクリットは 30%以上になるように輸血する。

脳死になると血中 AD 濃度が増加したり、様々な炎症反応が起きたりするために、高血糖になりやすい。ADH を補正しても尿量が適正化しない場合には、高血糖を疑う。治療は、まずはブドウ糖無添加の輸液にし、それでも適正化されない時にはインスリンを持続的に静脈内投与 (レギュラーインスリン 0.5~1.0IU/hr) する。血糖は、120-180 mg/dl を目標に補正する。

#### 6) 体温管理

脳死になると体温調節もできなくなるので、低体温に陥り易い。特に脳の低体温療法後や、尿崩症で多量に輸液された時には、顕著となる。35.5-36.5°C を目標に補正する。

#### 7) 感染症の管理

脳死なり長期になると、無気肺からの肺炎、褥創・各種カテーテルからの感染症を起し易い。従って、気管内吸引に加えて、褥創予防の体位変換や、各種カテーテル、創部、褥創のケアも大切である。感染が疑われるときには、適宜、細菌検査 (できれば培養も) を依頼し、感受性のある抗生剤を投与する。



培養には時間がかかるので、塗抹標本の検鏡（グラム染色で十分）が有用である。摘出手術の皮膚切開直前に抗生剤の血中濃度を高くするために、出棟の1時間前に抗生剤の投与を開始する。

### 8) 我が国における脳死臓器提供におけるドナー管理の実際

図3に、典型的な脳死ドナーの管理例を示す。概略を示すと、尿崩症となり、尿量、輸液が著しく多量で、ADに依存した状態でも、ADHを補充することで、心機能さえ保たれているドナーであれば、ADやNADは中止可能である（逆にADは中止できない場合は、心ドナーに適さないと考えてよい）。血行動態が安定すれば、ADのtaperingが可能となり、体位変換や気管内吸引が安全に行なえるようになる。

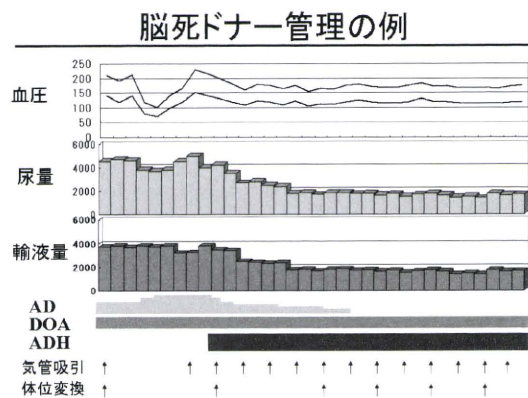


図3. 典型的な脳死ドナー管理の一例（AD：アドレナリン、DOA：ドパミン、ADH：抗利尿ホルモン）

メディカルコンサルタント（MC）が提供病院に赴きドナー管理をするようになった後、脳死臓器提供のほとんどの例でADHが使用されている。多くの例で血行動態は安定し、一人のドナーからの提供臓器数は増加し、MC導入前の4.6臓器から6臓器に増加した（図4a）。欧米は4臓器に満たない（図4b）。

図4a

### 各国の臓器提供率

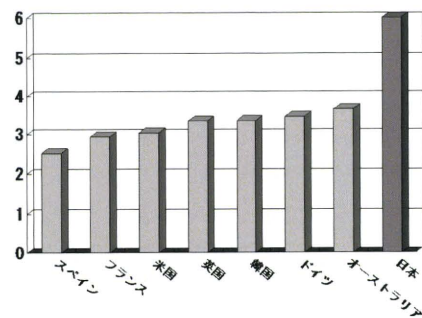
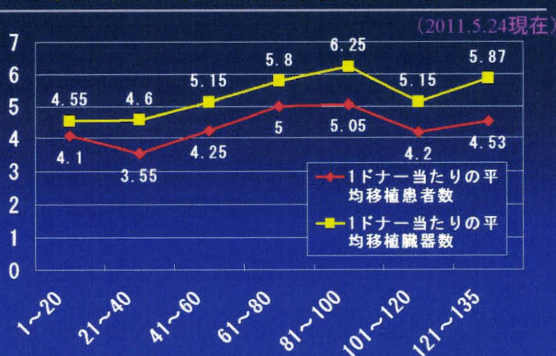


図4b

図4. 1ドナー当たりの平均提供臓器数。4a：我が国の1ドナー当たりの平均移植臓器数・提供臓器数の推移。4b：各国の1ドナー当たりの平均臓器提供数の比較（2008年）

脳死臓器提供50例目から無気肺・肺炎の認められるドナーに対して積極的に気管支鏡を行なうようになり（6-8時間間隔で気管支鏡を用いて観察しながら気管内吸引）、肺の提供率は有意に増加し（図5a）、肺移植後のprimary graft failureの発生に差はなかった（図5b）。肺の提供率が増加した上、肺移植後の4年生存率が58.6%から85.6%に有意に増加した（国際心肺移植学会統計：全世界の4年生存率59.4%）（図5c）。つまり、脳死ドナーの肺管理は、臓器提供数を増やすだけでなく、移植後の肺機能も改善することができるのである。

### 我が国の脳死臓器提供数の推移



### BFS積極導入前後の脳死下肺提供の推移

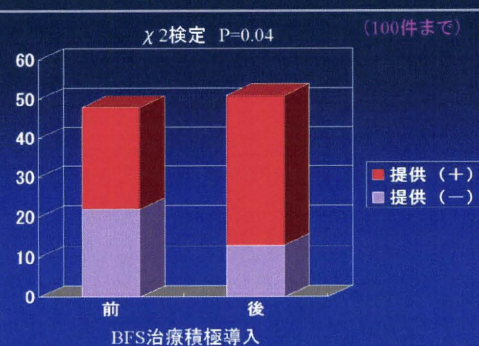


図5a



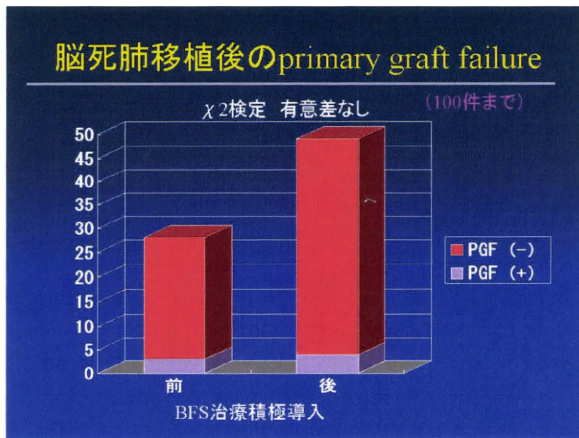


図 5b

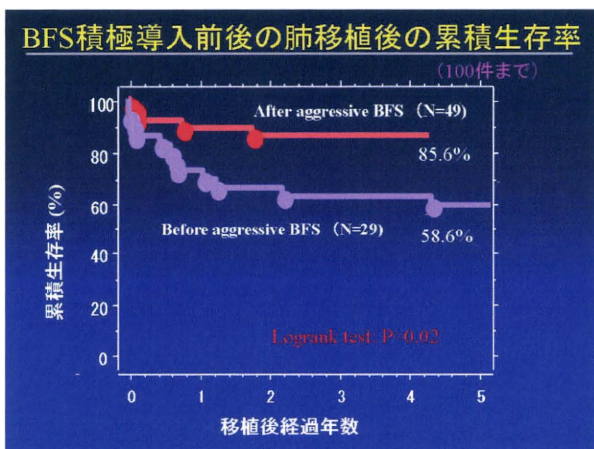


図 5c

図 5. 気管支鏡 (BFS) 積極導入前後の肺提供: 5a: 脳死肺提供率, 5b: 肺移植後の primary graft failure、5c: 肺移植後の累積生存率

#### D. 考察

本年度は主に肺移植後の成績について検討したが、積極的に BFS を行なうことにより、肺の提供率が有意に増加すると共に、2 年生存率も有意に改善することが分かった。

さて、わが国の臓器提供率は、心臓 (81.4%)、腎臓 90.7%、肝臓 74.4%、膵臓 78.5%、肺 64.0% 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、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 倍程度になっているが、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。

#### E. 結論

我が国における肺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、マージナルドナーであっても、BFS を積極的に行なうことで、提供立のみならず、移植後の成績も有意に改善することが分かった。

最後に、これまでの臓器提供がスムーズに行われ、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) Ohkawara H, Fukushima N, Kitagawa T, et al. Tissue procurement system in Japan: the role of a tissue bank in medical center for translational research, Osaka University Hospital. *Transplant Proc.* 2010;42(1):190-2.
- 2) 福嶋教偉: 心臓移植におけるマージナルドナー 日本での成績 移植 2009;44(4):336-342
- 3) 福嶋教偉: 医療経済学的に見たわが国の移植医療の現状と課題 移植 2009;44(1):2-9
- 4) 福嶋教偉: 【これからの 10 年】 臓器移植法改正後の課題 移植 特集号 2009;44(特集号):S207-213

##### 2. 学会発表

- 1) N Fukushima, et al. Japanese strategies for maximizing heart and lung donor availabilities ISODP (2009.10) (ベルリン)
- 2) 福嶋教偉, 他. 脳死下臓器提供におけるメディカルコンサルタントの役割. 日本移植学会 (2009.9) (東京)
3. 参考文献
  - 1) Mascia L, Mastromauro I, Viverti S, et al. Management of optimize organ procurement in brain dead donors. *Minerva Anesthesiol* 75:125-33, 2009.
  - 2) 福嶋教偉. 日本の脳死ドナー管理 脳死下臓器保存と Viability の観点から 《心臓》. *Organ Biology* 13(1):9-23, 2006.
  - 3) Altura BM, Altura BT. Vascular smooth muscle and neurohypophyseal hormones. *Fed Proc* 1977;36:1853-60.
  - 4) 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

- 5) 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.
  - 6) 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.
  - 7) 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.
  - 8) Gifford RR, Weaver AS, Burg JE, et al. Thyroid hormone levels in heart and kidney cadaver donors. *J Heart Transplant*. 5(3):249-53, 1986.
  - 9) Macoviak JA, McDougall IR, Bayer MF, et al. Significance of thyroid dysfunction in human cardiac allograft procurement. *Transplantation*. 43(6):824-6, 1987.
  - 10) Kutsogiannis DJ, Pagliarello G, Doig C, Ross H, Shemie SD. Medical management to optimize donor organ potential: review of the literature *Can J Anaesth*. 2006 Aug;53(8):820-30.
  - 11) Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, et al. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation*. 5(8):1336-41, 2003.
  - 12) Novitzky D, Cooper DK, Rosendale JD, Kauffman HM. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. *Transplantation*. 82(11):1396-401, 2006.
  - 13) Salim A, Martin M, Brown C, et al. Using thyroid hormone in brain-dead donors to maximize the number of organs available for transplantation. *Clinical Transplant* 21: 405-409, 2007.
  - 14) 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.
  - 15) Fukushima N, Ono M, Nakatani T, et al. *Transplant Proc*. Strategies for maximizing heart and lung transplantation opportunities in Japan 2009; 41(1):273-6.
  - 16) Ranger GS. Antidiuretic hormone replacement therapy to prevent or ameliorate vasodilatory shock. *Medical Hypotheses* 59(3):337-340, 2002
  - 17) Hoefler D, Ruttman-Ulmer E, Smits JM, Devries E, Antretter H, Laufer G. Donor hypo- and hypernatremia are predictors for increased 1-year mortality after cardiac transplantation. *Transplant Int (E-pub)* 2009
- 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、平成20年度の研究におい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、施設名を抽出しうる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、2)法的脳死判定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、以下の結論を得ている。

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。

平成22年7月に施行される改正法により、脳死下臓器提供・臓器移植数は3倍程度あるいはこれ以上にまで増えることが予想されており、平成21年度研究においては、支援体制構築ための問題を抽出するとともに、提供経験施設よりの意見を求め、以下の点に関して実現へ向けた具体的方向性を検討した。

- ◆ 脳死判定支援医師の資格認定と登録制
- ◆ 脳死判定支援医師とメディカルコンサルタント業務に関わる問題
- ◆ 費用に関する問題

改正法のもとにおいて十分な機能をしうる具体的な支援体制の構築を行っていくものである。

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22年3月末日)までに法的脳死下臓器提供が86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、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・肉体的負担となることが指摘されており、さらなる臓器提供施設での手続き円滑化が求められる。

平成22年7月に施行される改正法により、脳死下臓器提供・臓器移植数は3倍程度、あるいはこれ以上にまで増えることが予想されている。長時間を要する手続きにおける提供施設への負担軽減、外来・病棟・集中治療室などにおける診療への影響減少、地域救急医療体制の維持のためには、システム化した支援体制を構築することが必須であり、急務である。

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。