

Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the Japanese experience

Hiroyuki Furukawa · Tsuyoshi Shimamura · Tomomi Suzuki ·
Masahiko Taniguchi · Kazuaki Nakanishi · Kenichiro Yamashita ·
Toshiya Kamiyama · Michiaki Matsushita · Satoru Todo

Received: 1 July 2009 / Accepted: 13 July 2009 / Published online: 18 September 2009
© Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Springer 2009

Abstract Despite the wide spectrum of selection criteria used by living donor liver transplantation (LDLT) centers in Japan, LDLT for hepatocellular carcinoma (HCC) can achieve an acceptable outcome comparable to the outcome for deceased donor liver transplantation (DDLT) for HCC. One of the most crucial considerations in liver transplantation for HCC is the advent of expanded criteria that allow more patients with HCC to receive the organs and offer similar or even better results compared to the Milan or UCSF criteria. Expanded criteria for HCC are proposed from three single-center and one multicenter study in Japan. These criteria are based on the independent predictors for outcome derived from the analyses of the pre-transplant factors and explant pathology. The beneficial effect of those proposed criteria can be predicted by the inclusion rates of the patients compared to the Milan or UCSF criteria in the same cohort and the outcome for those included patients. While application of the UCSF criteria increases the inclusion rate compared to the Milan criteria by 5–10%, these proposed criteria increase the inclusion rates by 5–54% compared to the Milan criteria. The higher inclusion rates compared to the application of the Milan criteria are achieved by criteria including tumor markers, either AFP or PIVKA II or both. Inclusion of tumor

markers in addition to parameters of tumor morphology might be the key to establish the best criteria for liver transplantation for HCC.

Keywords Living donor liver transplantation · Hepatocellular carcinoma · Proposed criteria · Pretransplant treatment

Introduction

Primary liver cancer, 95% of which is hepatocellular carcinoma (HCC), is ranked third in men and fifth in women as a cause of death from malignancy in Japan [1]. Since 1975 the numbers of deaths and death rate of HCC have gradually increased. These numbers peaked at 34,510 and 27.4/100,000, respectively, in 2004, but decreased to 33,662 annual deaths and a 26.7/100,000 death rate in 2006.

Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections are both major causes of HCC in Japan. HBV- and HCV-related HCC represents 15 and 70% of all cases, respectively. While HBV hepatitis predominates in most Asian countries, HCV hepatitis is more predominant in Japan, like in Western countries. The incidence of HCC without both hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibodies to HCV (anti-HCV) accounts for 15% of HCC patients nationwide.

Although liver resection and loco-regional treatment are regarded as potential curative therapies for HCC, the limited functional reserve of the liver restricts their application, and there is a high chance of recurrence in the remnant liver.

Liver transplantation appears to be the only ideal treatment since it provides the potential for cure of both

H. Furukawa (✉) · T. Suzuki · M. Taniguchi · K. Nakanishi
Department of Organ Transplantation and Regenerative
Medicine, Hokkaido University School of Medicine,
N-15 W-7, Kitaku, Sapporo 060-8648, Japan
e-mail: f-hiro@med.hokudai.ac.jp

T. Shimamura · K. Yamashita · T. Kamiyama ·
M. Matsushita · S. Todo
Department of General Surgery, Hokkaido University School
of Medicine, Sapporo, Japan

the HCC and the underlying liver disease. In Japan, however, there have been only 81 cases of diseased donor organ procurement over the last 12 years after the implementation of the brain-death law for organ transplantation in 1997. In addition to many traditional constraints, the scarcity appears to be the result of tight legal regulation of diseased-organ donation. Therefore, living donor liver transplantation (LDLT) has developed rapidly as an alternative to deceased donor liver transplantation (DDLT). By the end of 2008, more than 5,000 LDLTs had been performed in Japan. LDLT in adults has allowed timely grafting for HCC patients and tentative expansion of the criteria for transplant candidacy in patients with HCC—although such expansion is fraught with controversy.

We reviewed LDLT for HCC, focusing on the overall outcomes and proposed criteria to expand the Milan and UCSF criteria in Japan.

Living donor liver transplantation for HCC in Japan

Table 1 presents the demographics and outcomes of three single-center [2–4] and one multicenter study from Japan [5]. All centers uniformly preclude HCC with extrahepatic tumor spread and macrovascular invasion to both the portal vein and hepatic vein as basic criteria. Table 2 shows the current indication of LDLT for HCC. Most of the centers in Japan do not have rigorous criteria and elect the candidates on a case-by-case basis. Since 2002, Tokyo University has used the criteria of HCC up to 5 nodules with a maximum tumor size ≤ 5 cm in diameter.

Kyoto University experiences

The group at Kyoto University has a great deal of experience with LDLT for HCC. In 2008, Takada and coauthors published a retrospective analysis of 136 patients who

Table 1 Outcome of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Japan

Center	Year	LDLT for HCC (cases)	Liver disease (%)		Pre-treatment (%)	Mortality (%)	Recurrence (%)	Patient survival			Median follow-up (months)
			HBV	HCV				1 year (%)	3 years (%)	5 years (%)	
Single-center studies											
Kyoto University	2007	136	35	56	74	25	15	–	–	70	27
Kyusyu University	2009	90	13	77	68	–	16	92	81	78	28
Tokyo University	2007	78	–	62	78	15	8	91	82	75	24
Multicenter study											
49 centers	2007	653	30	59	71	24	14	83	73	69	21

LDLT Living donor liver transplantation, HCC hepatocellular carcinoma

Table 2 Current and proposed criteria for hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation in Japan

Center	Year	LDLT for HCC no	Basic criteria	Current criteria	Proposed criteria	Within Milan (%) ^a	Within proposed criteria (%) ^a
Single-center studies							
Kyoto University	2007	136	○		TN ≤ 10 , TS ≤ 5 cm, PIVKA II ≤ 400	54	65
Kyusyu University	2007	60	○		TS ≤ 5 cm, PIVKA II ≤ 300	(40)	(94)
Tokyo University	2007	78	○	TN ≤ 5 , TS ≤ 5 cm		87	92
Multicenter studies							
49 centers	2007	653	○		Milan criteria + AFP ≤ 200 and PIVKA II ≤ 100 (A-P level)	54 (61)	77 (81)

LDLT Living donor liver transplantation, HCC hepatocellular carcinoma, TN tumor number, TS maximum tumor size, AFP α fetoprotein, PIVKA II protein induced by vitamin K absence-2

Basic criteria: no extrahepatic spread and no vascular invasion, ○: fulfill the criteria

^a Percent within each criteria by pathology (by pretransplant imaging study)

underwent LDLT for HCC between 1999 and 2007 [2, 6]. Based on preoperative imaging studies, 74 patients met the Milan criteria, and 62 did not. The overall patient survival rate at 5 years was 70%. Patients who exceeded the Milan criteria but presented with ≤ 10 tumors, all ≤ 5 cm in diameter ($n = 33$), displayed a similar 5-year recurrence rate to those within the Milan criteria (7 vs. 10%). Based on the results of multivariate analysis of risk factors for recurrence, the author defined the new criteria as $n \leq 10$ tumors, all ≤ 5 cm in diameter and PIVKA II ≤ 400 mAU/ml. The 5-year recurrence rate for the 83 patients who met the new criteria was significantly lower than for the 44 patients who exceeded them (5 vs. 61%, $p < 0.0001$). Similarly, patients who met the new criteria showed a significantly better 5-year survival rate (87 vs. 37%, $p < 0.0001$). The selection criteria may be safely extended up to $n \leq 10$, all ≤ 5 cm in diameter and PIVKA II ≤ 400 mAU/ml with acceptable outcomes.

Kyusyu University experiences

The group at Kyusyu University retrospectively analyzed the 90 patients who received LDLT for HCC between 1996 and 2007 [7, 8]. The recurrence-free survival rates of all 90 patients were 86.0, 81.3, and 81.3% at 1, 3, and 5 years, respectively. Fourteen of 90 patients developed a recurrence of tumor after the LDLT. In a multivariate analysis, both the tumor size of less than 5 cm ($P = 0.0202$) and the des-gamma-carboxy prothrombin (DCP: same as PIVKA II) level of less than 300 mAU/ml ($P = 0.0001$) were found to be independent factors for the recurrence of HCC after LDLT. Therefore, the authors devised new selection criteria for HCC patients (tumor size of < 5 cm or a DCP of < 300 mAU/ml). The 1-, 3-, and 5-year overall or recurrence-free survival rates of the 85 patients who met the new criteria were 92.3, 85.9, and 82.7%, or 90.5, 87.0, and 87.0%, respectively, which were significantly different from those of the five patients who did not meet the new criteria ($P < 0.0001$). The author concluded that the combination of two factors, the tumor size and DCP level, was found to be useful for expanding the selection of LDLT candidates for HCC.

Tokyo University experiences

The group at Tokyo University has also spearheaded successful LDLT for HCC [4]. Their 2007 publication demonstrates that a total of 78 adult patients underwent adult LDLT between April 1996 and October 2005. Overall and recurrence-free survivals at 5 years after transplantation were 75 and 90%, respectively, with a median follow-up of 2 years. When stratified by the 5–5 rule, recurrence-free survival at 3 years for patients fulfilling the criteria and those exceeding the criteria was 94 and 50%, respectively.

The author concluded that the indication for HCC might be expanded from the Milan criteria with equivalent outcomes. Further study, however, is necessary to justify the general application of the 5–5 rule. Our institutional guideline for HCC in LDLT has been up to 5 nodules with a maximum diameter of 5 cm (5–5 rule).

Multicenter study in Japan

A large survey was conducted of 49 centers in Japan, and a total of 653 patients with HCC who received LDLT was reported [5] (Fig. 1). Median age was 56 years (range, 21–70 years). Males were three times more predominant than females. HCV infection was a leading cause of liver cirrhosis, occurring in 385 recipients (59%) versus HBV for 199 (30%). Half the patients had advanced liver failure with Child C, whereas 30% had Child B and 10% Child A.

Of the 653 recipients, 497 (76.1%) were alive without ($n = 451$) or with ($n = 46$) HCC recurrence; 156 (23.9%) had died of recurrent HCC ($n = 46$) or for other reasons ($n = 110$). A median follow-up period was 21.5 months. Actuarial patient survival was 82.6% at 1 year, 72.6% at 3 years, and 68.9% at 5 years; actuarial disease-free survival was 77.4% at 1-year, 65.1% at 3 years, and 61.5% at 5 years (Fig. 2). By univariate analysis, alpha-fetoprotein (AFP) and protein induced by vitamin K absence factor II (PIVKA II, or DCP, des-gamma carboxy prothrombin), MELD score, and tumor characteristics of explanted livers were found to be important risk factors for patient survival. AFP and PIVKA II/DCP were found to be independent risk factors for patient survival by multivariate analysis.

Ninety-two recipients (14.1%) developed recurrence after LDLT. The cumulative recurrence rate was 9.2% at 1 year, 19.9% at 3 years, and 21.6% at 5 years. Tumor stage, age, AFP, PIVKA II, and pathological characteristics of tumors (e.g., number and size of tumors, distribution, vascular invasion, and differentiation) were closely associated with HCC recurrence by univariate analysis. By

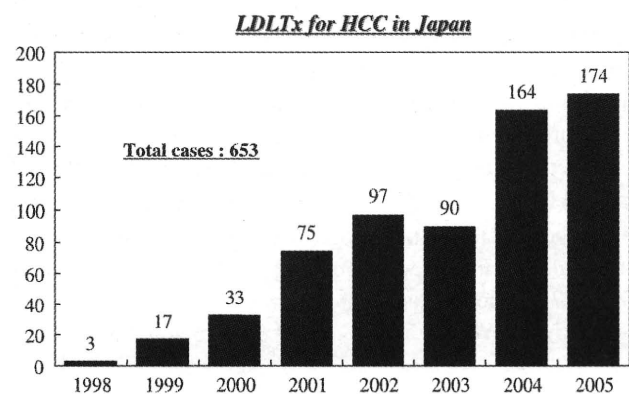


Fig. 1 Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Japan (from Todo liver transplant 2007)

Fig. 2 Patient survival, disease-free survival, and recurrence rate after living donor liver transplantation in Japan (from Todo liver transplant 2007)

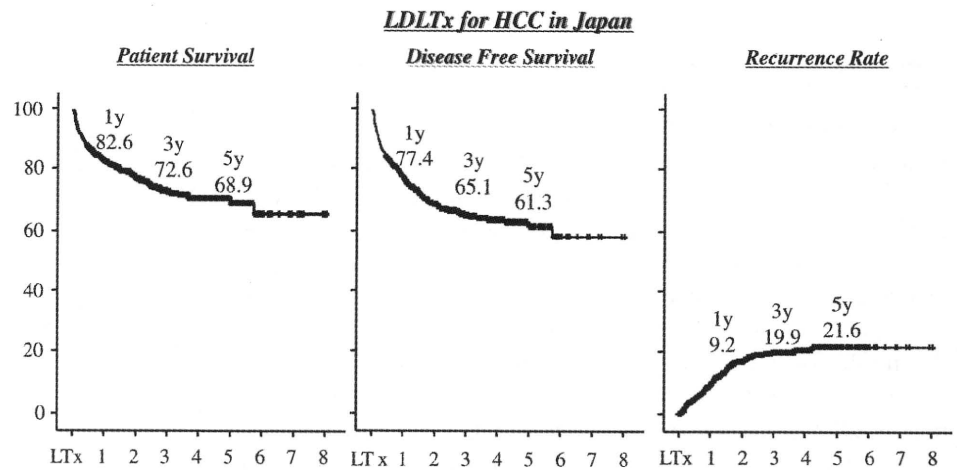
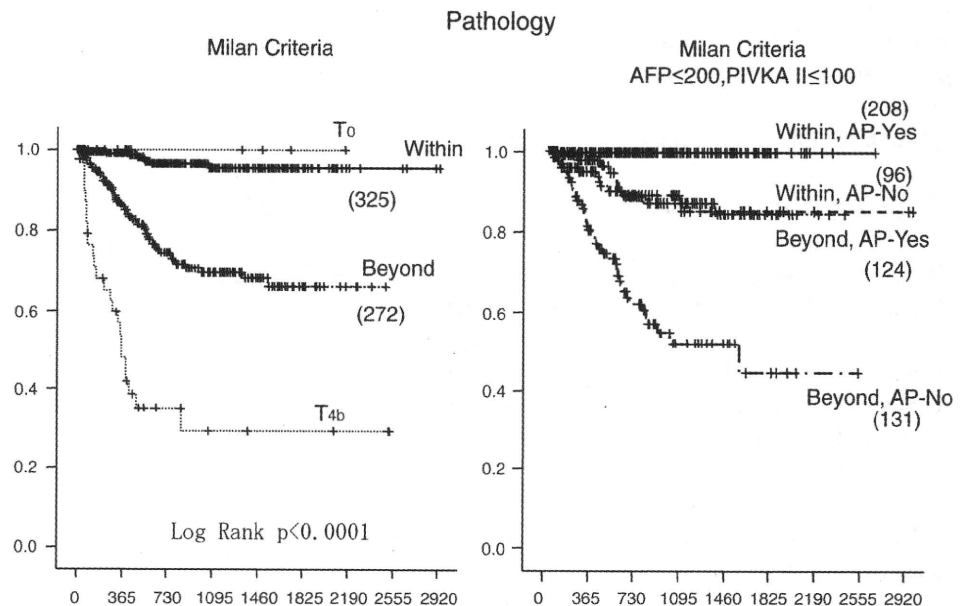


Fig. 3 Milan criteria and A-P (alpha-fetoprotein ≤ 200 ng/ml and protein induced by vitamin K absence or antagonism factor II ≤ 100 mAU/ml) levels (pathological diagnosis) (from Todo liver transplant 2007)



multivariate analysis, AFP, PIVKA II, vascular invasion, and number, distribution, and size of tumors were found to be independent risk factors for recurrence.

Based on the fact that high serum AFP and PIVKA II levels before LDLT were closely associated with biological aggressiveness of HCC as expressed by macroscopic vascular invasion, larger tumor size, and more nodules, and related to worse patient survival and disease-free survival, new proposed criteria including AFP and PIVKA II (referred as the A-P level) were introduced. AFP ≤ 200 ng/ml and PIVKA II ≤ 100 mAU/ml were set as cutoff values.

By postoperative pathological study, 5-year disease-free survival of those who met ($n = 325$) and exceeded ($n = 272$) the Milan criteria were 95.3 and 66.4%, respectively. When the A-P levels were below the criteria,

the 5-year disease-free survival of the patients who were within and exceeded the Milan criteria were 99.5% ($n = 208$) and 84.3% ($n = 124$), respectively, while those with higher A-P levels had a 5-year disease-free survival of 85.0% ($n = 96$) and 45.0% ($n = 131$), respectively. Half the patients who exceeded the criteria but who satisfied the A-P levels were found to survive as long as those who met the criteria (Fig. 3). Similar results were obtained from a preoperative imaging study.

The authors concluded that by using the Milan criteria and the A-P levels, they could differentiate the outcome of the recipients who were beyond the Milan criteria into 2 groups: low A-P level patients (50%) with satisfactory survival without recurrence and high A-P level patients (50%) with high recurrence rates in both LDLT and DDLT.

Ethical issues

An ethical dilemma in LDLT for HCC is whether the selection criteria should be the same as for DDLT. While a deceased donor graft is a scarce resource in the allocation system, a living donor liver graft is a gift to a dedicated recipient. While the decision for a DDLT is based on a comparison of the outcome of two recipients, the decision for LDLT is a balance of the risks and benefits for the donor and recipient. This special relationship between a donor and recipient can provide a recipient with the opportunity to undergo LDLT even for advanced HCC. Patients with advanced lesions cannot always be considered as having a contraindication. A high probability of tumor recurrence, however, provokes ethical issues concerning risks to the living donor. The present dilemma is that there are no accepted criteria for patients with tumors outside the conventional criteria. A living donor is not a public resource, but is occasionally directed to a certain recipient with advanced HCC. Because of the unique features of LDLT, the indeterminate survival outcome, such as a 5-year patient survival rate of 50%, can be justified without critical impairment of donor ethics. There is another ethical dilemma in LDLT for advanced HCC concerning whether re-transplantation using a deceased donor graft should be allowed if living donor graft failure occurred, since these patients were not eligible for deceased donor graft allocation in the first place [9].

Proposed criteria for use of LDLT for HCC

There is a major difference between LDLT and DDLT in developing the expanded criteria for HCC. While DDLT centers mainly in the Western hemisphere are expanding the selection criteria, LDLT centers mainly in the Eastern hemisphere, including Japan, are tightening the selection criteria. Since the application of the Milan criteria in 1996, most DDLT centers have had an allocation system based on either these criteria or similar ones [10]. Some DDLT centers have expanded the criteria, like the UCSF [11], because of the concern that the Milan criteria are too stringent. Most LDLT centers, on the other hand, do not have rigorous criteria in the first place and elect the candidates on a case-by-case basis. Therefore, to develop expanded criteria means tightening their criteria for LDLT centers.

Expanded criteria are proposed from three single-center and one multicenter study in Japan (Table 2). Those criteria are based on the independent predictors for outcome derived from the analyses of the pretransplant factors and explant pathology.

The proposed criteria are tumor size ≤ 5 cm, tumor number ≤ 10 , and PIVKA II ≤ 400 in Kyoto University [2,

6]; tumor size ≤ 5 cm and PIVKA II ≤ 300 in Kyusyu University [3, 8]; and Milan criteria with AFP ≤ 200 and PIVKA II ≤ 100 in a Japanese multicenter study [5].

To date, the gold standard for selection of HCC patients for both DDLT and LDLT is the Milan criteria, and the UCSF criteria are regarded as acceptable expanded guidelines. Both criteria are based on tumor morphology, including tumor size and number. Most of those proposed criteria from LDLT centers include tumor markers such as AFP and PIVKA II in addition to factors of tumor morphology, such as tumor size and number.

The beneficial effect of these proposed criteria can be predicted by the inclusion rates of the patients compared to Milan or UCSF criteria in the same cohort, and the outcome of these included patients. While application of the UCSF criteria increases inclusion rates by 5–10% compared to the Milan criteria, these proposed criteria increase inclusion rates by 5–54% compared to the Milan criteria (Table 2). The higher inclusion rates compared to the application of the Milan criteria are achieved by the criteria that include tumor markers, either AFP or PIVKA II or both. Inclusion of tumor markers in addition to parameters of tumor morphology might be the key to establishing the best criteria for liver transplantation for HCC.

Pretransplant treatment

The rationale for using pretransplant treatment in liver transplantation is (1) to prevent dropouts from waiting list, (2) to improve the posttransplant survival, and (3) downstaging the tumor to meet currently available criteria (e.g., Milan) to perform liver transplantation. Thus, in case of LDLT the aim of pretreatment is (2) and (3).

Of the 653 recipients in the Japanese multicenter study, 466 (71.4%) received various adjuvant treatments, alone or in combination, before LDLT: transarterial chemoembolization ($n = 374$; 57%), percutaneous ethanol injection ($n = 187$; 29%), radiofrequency ablation or microwave coagulation therapy ($n = 92$; 14%), and liver resection ($n = 69$; 11%) [5]. Neither pretransplant treatments nor the type of modalities showed any influence on the patient survival and recurrence rate compared with those of the recipients who received no treatment. An intriguing study was reported by Kyoto University [12]. The patients were divided into three groups based on pretransplant therapy: patients without any therapy (group 1), patients with one or two sessions of ablative treatment (group 2), and patients with three or more sessions of treatment (group 3), reflecting differences in the median time elapsed from the diagnosis of HCC to LDLT. The patients who received one or two sessions of ablative therapy had the best 4-year survival (80% for group 2 vs. 52% for group 1, and 58% for group 3) and the lowest recurrence rate (9% for group 2

vs. 9% for group 1 and 37% for group 3). It seems that one or two sessions of pre-transplant treatment brings the best outcome after liver transplantation. This should be confirmed in a further study with a larger cohort.

Summary

Despite a wide spectrum of selection criteria among LDLT centers in Japan, LDLT for HCC can achieve an acceptable outcome, which is comparable to the outcome of DDLT for HCC. One of the most crucial requirements in liver transplantation for HCC is the advent of expanded criteria that allow more patients with HCC to receive the organs and offer similar or even better results compared to the Milan or UCSF criteria. Apparently many criteria have been proposed by LDLT centers, which mostly include the tumor markers such as AFP and PIVKA II in addition to the factors of tumor morphology. Validation of novel criteria, verified and selected from these criteria, will be a major advance in clarifying the indications for liver transplantation for HCC.

References

1. Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan. *J Gastroenterol.* 2009; 44(Suppl 19):102–7.
2. Takada Y, Ito T, Ueda M, et al. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria. *Dig Dis.* 2007;25(4):299–302.
3. Taketomi A, Sanefuji K, Soejima Y, et al. Impact of des-gamma-carboxy prothrombin and tumor size on the recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Transplantation.* 2009;87(4):531–7.
4. Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis.* 2007;25(4):310–2.
5. Todo S, Furukawa H, Tada M. Extending indication: role of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2007;13(11 Suppl 2):S48–54.
6. Ito T, Takada Y, Ueda M, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13(12):1637–44.
7. Taketomi A, Soejima Y, Yoshizumi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15(2):124–30.
8. Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, et al. Extended indication for living donor liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplantation.* 2007;83(7):893–9.
9. Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. The role and limitation of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004;10(3):440–7.
10. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693–9.
11. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33(6):1394–403.
12. Takada Y, Ueda M, Ito T, et al. Living donor liver transplantation as a second-line therapeutic strategy for patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2006;12(6):912–9.

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 マニュアル

第 一 版

平成 20-22 年度厚生労働省科学研究補助金事業

「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」

目次

I. はじめに	2
II. 改正法施行後の移植医療体制整備の現状	3
III. 脳死臓器提供の流れ	11
IV. 脳死臓器提供におけるドナー評価	16
V. 脳死臓器提供におけるドナー管理	29
VI. 臓器摘出前ミーティング	41
VII. 多臓器摘出手術の概要	43
VIII. ドナー臓器摘出手術における呼吸循環管理	45
IX. 脳死臓器提供時の提供病院の支援体制	48
X. 小児の法的脳死判定後と摘出術中の呼吸・循環管理	51

1. はじめに

2010年7月17日に「臓器の移植に関する法律」の改正法（改正臓器移植法）が施行され、脳死臓器提供は飛躍的に増加した。しかし、それでも半年間の脳死臓器提供は29例であり、旧臓器移植法施行後の14年間に行われた臓器提供は脳死125例、心停止1000例あまりに過ぎない。わが国の脳死臓器提供件数は、欧米の50-100分の1、近隣の台湾や韓国と比較しても10分の1である。

そのため、多くの移植を必要とする患者を救命するためには、標準的な適応基準のドナー（Standard criteria donor）からの移植だけでは足りず、境界領域のドナー（Extended criteria donor 又はマージナルドナー）からの移植は不可避である。また、わが国で長らく行われてきた、心停止ドナー自体がマージナルドナーである。従って、マージナルドナーからの移植成績を向上させることは、ドナー不足の深刻なわが国では非常に重要な課題である。

また、移植を受ける立場だけでなく、臓器を提供するドナー、その家族の尊い御意思を反映させると言う意味でも、移植できる臓器を増加させ、移植後の成績を向上させることは、意義のあることである。

そのような理由から、我が国の脳死臓器提供では、ドナー評価・管理に精通したメディカルコンサルタントが提供病院に赴き、ドナー評価・管理を行い、スタッフ術者が最終評価・摘出手術を行うなど、移植可能な臓器を増加させるために、他の国に類を見ないシステムを導入している。その結果、一人のドナー当たりの提供臓器数は5~6臓器となり、欧米各国の平均3~4臓器を遥かに上回っているにも拘らず、移植成績は欧米と遜色はない。心停止ドナーからの腎・脾移植の成績も欧米の脳死移植と差はない。今後、さらに臓器提供数が増加することを考えると、現在の体制では人員的に限界があり、国レベルの臓器提供体制を構築する必要がある。

そのため、当研究班を平成20年度に組織（代表研究者、分担研究者は表1）し、1) これまでの死体臓器移植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、さらに提供臓器を増加させる方法を検討し、2) 海外での前記のことを調査し、同時に提供臓器を増加させる方法を検討することを行ってきた。

その成果をもとに、わが国の医療状況に応じた、ドナー評価・管理並びに摘出手術中の呼吸循環管理法のマニュアルを作成したのが、このマニュアルである。

今後、さらに研鑽することによって、新しい評価法、管理法が生まれてくると考えられるが、とりあえず現時点で考えられることを、まとめたので参考にいただければ幸いである。

代表研究者	所属	研究内容
福寫教偉	大阪大学医学部附属病院移植医療部	総括・脳死ドナー評価・管理について
分担研究者		
久志本成樹 田中秀治 西山謹吾 鹿野恒 杉谷篤 古川博之 中山恭伸 菊池雅美	日本医科大学・高度救命救急センター 国士舘大学大スポーツシステム研究科 高知日赤病院・救命救急センター 市立札幌病院・救命救急センター 藤田保健衛生大学・臓器移植再生医学講座 旭川医科大学・消化器外科 日本臓器移植ネットワーク西日本支部 日本臓器移植ネットワーク東日本支部	脳死臓器提供時の提供病院への支援について 脳死ドナー管理について 脳死臓器摘出時の呼吸循環管理について 心停止ドナーの管理について 心停止ドナーの評価・管理について 肝提供について コーディネーターによるドナー評価・管理について コーディネーターによる摘出手術の管理について

表1. 本研究班の班員と研究内容

Ⅱ. 改正法施行後の移植医療体制整備の現状

1. 臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律

この法律は、2009年7月13日に参議院で可決制定されたが、法文化され公布されたのは、7月17日である。従って、法律にあるように、親族の優先提供については、その6ヵ月後の2010年1月17日に、他の事項については1年後の2010年7月17日に施行される。

第一に、移植用臓器を摘出することができる要件として、本人の書面による臓器提供の意思表示があった場合であって、遺族がこれを拒まないとき又は遺族がないとき(現行法の要件と同じ)に加えて、本人の臓器提供の意思が不明の場合であって、遺族がこれを書面により承諾するときとしている。つまり、本人の意思が不明な場合、遺族がいれば、その同意で提供できるようになり、書面による意思表示が必要なくなり、結果として、臓器提供者の年齢制限が無くなった。

第二に、臓器摘出に係る脳死判定の要件として、本人が書面により臓器提供の意思表示をし、かつ、脳死判定の拒否の意思表示をしている場合以外の場合であって、家族が脳死判定を拒まないとき又は家族がないとき(現行法の要件と同じ)に加えて、本人についてA 臓器提供の意思が不明であり、かつ、B 脳死判定の拒否の意思表示をしている場合以外の場合であって、家族が脳死判定を行うことを書面により承諾するときとしている。この点でも年齢制限は撤廃された。

ただ、あくまでも法的脳死判定はあくまでも臓器摘出の場合に限定している(第6条第4項)ので、脳死をすべて人の死とするものではない。また、脳死判定の方法も定めているので、現行法同様、その基準に従わなければ判定できない(現行法の場合、鼓膜損傷、眼球損傷、頸椎損傷などでは脳死判定できない)。しかし、現行法では、「脳死した者の身体」とは、その身体から移植術に使用されるための臓器が摘出されることとなる者であって脳幹を含む全脳の機能が不可逆的に停止するに至ったと判定されたものの身体とされていたが、下線部のその身体から移植術に使用されるための臓器が摘出されることとなる者であって、が省略され、「もの」が者となった。つまり、臓器提供とは無関係に、脳死が定義されたのである。

第三に、臓器提供の意思表示に併せて、書面により親族の臓器の優先提供の意思を表示することができることになった。

第四に、運転免許証、被保険証などの裏面に臓器提供に関する意思表示の欄ができることである。これにより、提供したいという意味も、したくないという意味も、ほとんどの国民が表示できるようになる。

第五に、検討項目として、政府は、虐待を受けた児童が死亡した場合に当該児童から臓器が提供されることのないよう必要な措置を講ずることになった。

2. 運用に関する指針(ガイドライン)と施行細則など

改正法の施行に伴い、運用に関する指針(ガイドライン)と施行細則も改正されたので、概要を述べる。

1) 親族優先提供とレシピエント選択基準(2010年1月17日施行)

親族への優先提供の意思がある場合、レシピエント選択において適合条件を満たした時、優先順位の第一位(医学的緊急度、多臓器同時移植などよりも優先)として取り扱うことになった。

但し、親族の範囲は一親等(実の親子と特別養子縁組による親子のみ)・配偶者(婚姻届を出している場合)のみとし、提供を受ける親族は予めレシピエント登録されていることが条件となった。医学的に、肝臓・小腸ではHLAがホモの親族からヘテロの移植ではGVHDが発生して予後不良なので禁止することになった。

優先提供したい親族の名前を書いても、「親族」と書いても良い。尚、親族が二人以上いたときには、どちらの場合も、一般的なレシピエント選択基準に従ってレシピエントが選択される。尚、一人の親族にのみ提供したいと意思表示した場合には、親族優先は無効になる。

親族に提供したいために、自殺することが危惧されたため、自殺をした場合には、優先提供は無効となる。

2) 脳死した者の身体から臓器を摘出する場合の脳死判定を行うまでの標準的な手順

詳細は後述するが、主治医等が、患者の状態について、法に規定する脳死判定を行ったとしたならば、脳死とされる状態にあると判断した場合、家族等の脳死についての理解の状況等

を踏まえ、臓器提供の機会があること、及び承諾に係る手続に際しては主治医以外の者（臓器移植ネットワーク等の臓器のあっせんに係る連絡調整を行う者（以下「コーディネーター」という。）による説明があることを口頭又は書面により告げることとなった。

つまり、旧法では、主治医は意思表示の意思があったかどうかを把握するように努めること、となっていたので、より積極的に臓器提供の機会が増加することが予想される。

3) 臓器提供に係る意思表示について

臓器を提供する旨の書面による意思表示（親族に対し当該臓器を優先的に提供する意思表示を含む。）は、従来どおり15歳以上の者のみ有効となった。

しかし臓器提供をする意思がない、または脳死判定に従う意思がないことの表示には、年齢に関らず、書面である必要はない。また、知的障害者などの臓器提供に関する有効な意思表示が困難となる障害を有するものについては、年齢に関らず、その者からの臓器提供を見合すことになった。

4) コーディネーターの役割

コーディネーターは、脳死臓器提供できることについて必要な説明を行ない、本人の臓器提供・脳死判定に関する意思を家族に確認（特に拒否の意思確認については十分に注意）する。書面による意思表示があった時には、親族への優先提供の意思がないか確認し、意思があった場合には、レシピエント登録を確認・照合する。その上で、家族が脳死判定・臓器提供に承諾していることを確認する。

5) 小児からの臓器提供施設に関する事項

① 救急医療等の関連分野において、高度の医療を行う施設であること、② 虐待防止委員会等の虐待を受けた児童への対応のために必要な院内体制が整備されていることを要件とし、現行ガイドラインで定める4類型に、日本小児総合医療施設協議会の会員施設を加える。

6) 虐待を受けた児童（18歳未満の者）への対応等に関する事項

児童からの臓器提供を行う施設に必要な体制として、脳死・心停止後の提供に関らず、① 虐待防止委員会等の虐待を受けた児童への対応のために必要な院内体制が整備されていること、② 児童虐待の対応に関するマニュアル等が整備されていること（なお、当該マニュアルは、新たな知見の集積により更新される必要があること）とした。

その上で、虐待の徴候が確認された場合には、虐待対応のための院内体制の下で、虐待が行われた疑いがあるかどうかを確認することとし、この結果、当該児童について虐待が行われていた疑いがあると判断した場合には、児童相談所等へ通告するとともに、警察署へ連絡するなど関係機関と連携し、院内体制の下で当該児童への虐待対応を継続することとした。

その後、医学的理由により当該児童について虐待が行われたとの疑いが否定された場合についても、その旨を関係機関に連絡した上で、当該児童への虐待対応の継続の可否について検討することになった。

さらに、臓器提供を行う場合の対応として、主治医等が家族に対し、臓器提供の機会があること等を告げようとする場合には、事前に、虐待防止委員会の委員等と情報共有を図り、必要に応じて助言を得ることとした。その上で、児童から臓器の摘出を行う場合には、施設内の倫理委員会等の委員会において、被虐待児を除外する手続きを経ていることを確認し、その可否を判断することを課すことになった。

また、虐待診療の継続中に当該児童が死亡した場合には臓器の摘出は行わないこと、施設内の倫理委員会等で、児童について虐待が行われた疑いがなく当該児童からの臓器摘出が可能と判断した場合であっても、検視等の手続が行われる場合には、捜査機関との連携を十分に図ることが規定された。

7) 臓器提供意思表示カードの変更

これまでの意思表示カードは、①脳死判定に従い脳死後に臓器提供します、②心停止後に臓器提供します、③臓器提供しません、の3つの選択肢があり、提供したい臓器（脳死：心、肺、肝、脾、腎、その他、心停止後：腎、脾、角膜、その他）に○をつけるものであった。そのため、臓器に○がないと提供できなかつたり、心停止後に提供できる臓器に制限があつたりした。

新しいカードでは、①脳死後又は心停止後に臓器提供します、②心停止後にのみ臓器提供します、③臓器提供しません、の3つの選択肢になり、提供したくない臓器に×を付けることになった。これにより、今後医学的に肺や肝が心停止後に提供可能となった場合には、その意思

が反映されることになった。

また、道路交通法、健康保険法が改正され、今後発行される、運転免許証、保険証の裏面に同様の臓器提供意思表示欄が設けられることになった。

3. 臓器移植法改正後の実際

1) 法改正により臓器提供は本当に増加したのだろうか？

まず 2009 年末に我々の行なった、平成 22 年度の臓器提供数の予測を示す。

平成 20 年度には、ドナー情報件数が 512 件、そのうち、日本臓器移植ネットワークコーディネーター(JOTCo)が説明したのが 183 件、臓器提供の承諾を得たのが 154 件、承諾後提供に至らなかった件数が 27 件、心停止後腎臓提供が 109 件、脳死臓器提供が 15 件であった。ここ数年の自然増を 10%、献腎推進モデル事業による増を 10%見込んで予測すると、平成 21 年度、22 年度は表 1 のようになる。一方、平成 20 年度の心停止後腎臓提供の 109 件の内、4 類型病院で脳死判定後にカニューレションをされたのが 51 件あるので、法改正により、心停止後腎臓提供の $51/109=46.8\%$ が脳死臓器提供になると予測できる。つまり、平成 22 年度の脳死臓器提供は $19 + 132 \times 51/109=81$ 件程度になると予測できる。現行の制度を大きく変えなくても、心停止後腎臓提供が 71 件、脳死臓器提供が 81 件にまで増加することが予測された。

	平成 19 年度	平成 20 年度	平成 21 年度 (予測)	平成 22 年度 (予測)	平成 22 年度 (予測) 法改正考慮
ドナー情報件数	519	512	563	620	620
JOTCo が家族に説明した件数	189	183	201	221	221
家族説明後承諾に至らなかった件数	47	32	37	44	44
承諾後提供に至らなかった件数	28	27	27	27	27
心停止後腎臓提供数	101	109	120	132	71
脳死下臓器提供数	13	15	17	19	81

表 2. 各年度の臓器提供件数 (平成 21、22 年度は予測)

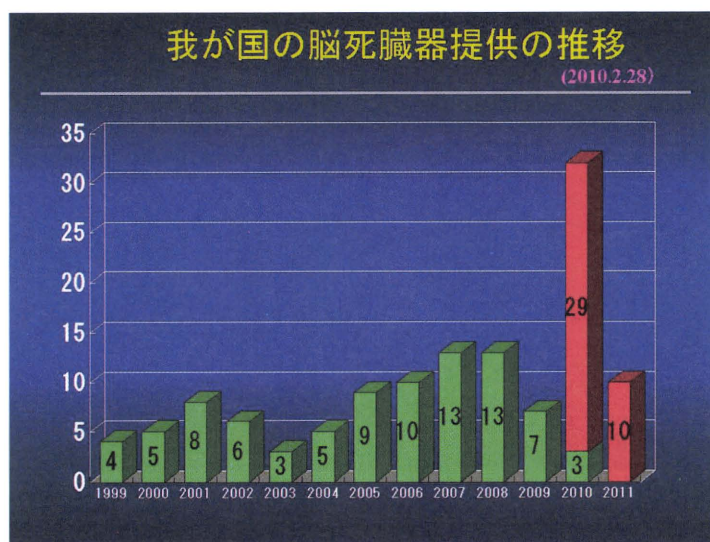


図 1. わが国の脳死臓器提供件数の推移

改正法では、運転免許証や保険証の裏面に意思表示欄を設けるので、その効果も期待できる。また、これまでの心停止腎提供の4%前後が親族の優先提供を希望しているのので、この効果も多少臓器提供の増加に結びつくかもしれない。

さて、改正法が施行され3月半が経過したが、どうなったであろうか。2011年2月末、までに行なわれた脳死臓器提供は39件であった(図1)。これまで、年間の最高が13件であるから、脳死臓器提供は急増した。

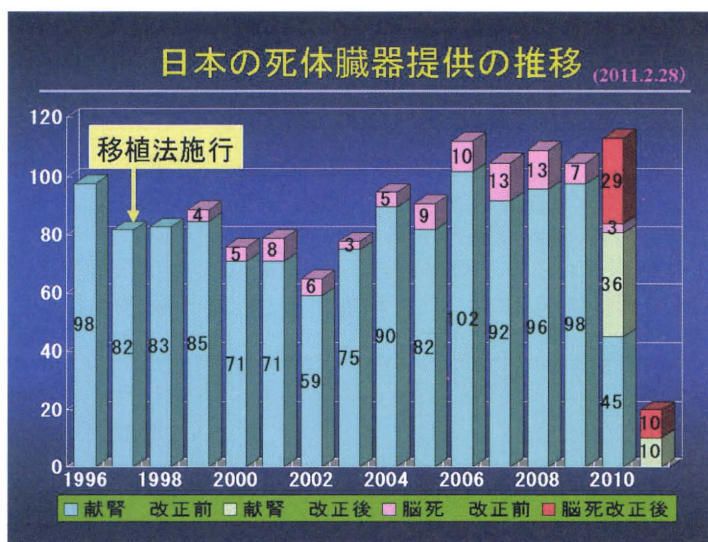


図2 死体臓器提供の推移

しかし、この間、心停止腎提供は14件で、改正前と合わせて死体臓器提供は82件(脳死19件、心停止63件)であり、最近の4年間の10月末現在の総計とあまり変わらないのが現状である(図2)(但し、1年間の総件数は124件で過去最高)。すなわち、前述した予測どおりに、心停止後の提供の約半分が、脳死提供になったものと考えられる。

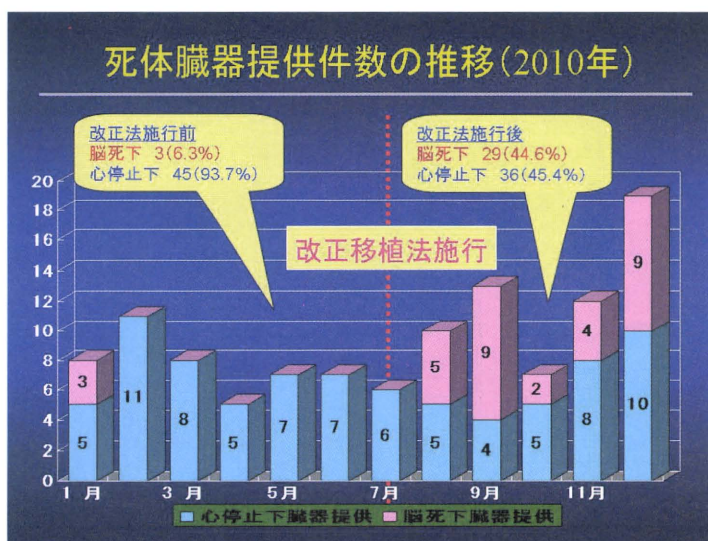


図3. 2010年における死体臓器提供件数の推移

2010年だけの死体臓器提供件数を見てみると(図3)、改正臓器移植法施行後、死体臓器提供件数が増加している。2006-2009年の下半期の死体臓器提供件数は平均47件だったので、2010

年の 65 件は 3 割近い増加を意味している。死体臓器提供の総数を見ると飛躍的な増加とまではいえないが、今後着実に増加してくる兆しがある。



図 4. 脳死臓器提供施設

また、39 件の脳死臓器提供の内、7 件（5 施設）は改正前にも脳死臓器提供を行なった施設であるが、残りの 28 施設は全て改正法後初めて脳死臓器提供した施設である。また、これまで、ドナーの主治医が救急医であることが多かったが、救急医と脳神経外科医がほぼ同数になっている（図 4）。

2) 小児の臓器提供について

法的に脳死後でも小児の臓器提供が可能となったが、前述したように児童（18 歳未満）の臓器提供するための要件が細かく規定され、小児の臓器提供は改正施行後 1 件も行われていない。厚生労働省や各学会の行なった調査では、小児臓器提供を行なう準備がすでにできている施設は 57 施設程度しかない。読売新聞のアンケート調査で、それらの病院で、2010 年下半期に 10 例の 15 歳未満の小児の脳死症例があり、5 例に臓器提供の機会について説明されているが、家族の同意が得られずが 4 件、事件性があったが 1 件で臓器提供に至っていない。

本人意思不明な場合の脳死臓器提供における報道の現状を見ると、提供を控える家族も少なくないと予想される。多くの小児が臓器移植を必要としており、早期の小児臓器提供が行なわれることが期待されるが、一般国民に理解されるようになるには、十分な準備はやむを得ないのではないであろうか。

3) 移植施設側の課題は解決されたか

① 移植施設の体制整備について

まず、予想される臓器提供数の増加に備えるため、臓器毎に検討され、心臓 9 施設、肺 7 施設、肝臓 22 施設、膵臓 21 施設、小腸 9 施設に拡大された（肺、小腸は増加していない）。また、心臓では小児特定の施設として 3 施設（国循、大阪大、東大）が認定された（表 3）。

改正法後 8 ヶ月間に 39 件の脳死臓器提供が行なわれたが、改正法施行前に施設に認定されていたがこれまで実施経験のなかった施設や、改正法施行時に追加認定された施設が脳死臓器移植を実施しており、わずかではあるが施設拡大による症例の分散が行われたものと考えられる。

心	国循*、大阪大*、女子医大、東大*、東北大、九州大、北大、埼玉医大、岡山大 (*: 15歳未満の小児移植施設)
肺	東北大、大阪大、岡山大、京大、独協医大、福岡大、長崎大
肝	信州大、京大、東北大、名大、大阪大、岡山大、九州大、北大、東大、慶応大、新潟大、広島大、長崎大、自治医大、成育医療センター、順天堂大、金沢大、三重大、京都府医大、神戸大、熊本大
膵	北大、東北大、女子医大、名古屋第二日赤、大阪大、福島県立医大、神戸大、広島大、九州大、京都府医大、千葉東病院、新潟大、奈良医大、藤田保健衛生大、香川大、独協医大、京都大
小腸	北大、東北大、新潟大、慶応大、名大、京大、大阪大、九州大、岡山大

表 3. 改正法施行時の脳死臓器移植実施施設

施設数が増加して、施設の負担はやや軽減されたが、施設の設備が充実したわけでも、移植に関するスタッフの負担が軽減したわけではない。また、移植が増加に耐えうるだけの、移植医を初めとする医療者の人材育成は急務である。

一つの施設で同時にレシピエント候補者が出た場合は、複数の臓器移植を行うことも増加してくるので、そのための体制整備を行わなくてはならない。

② レシピエントコーディネーターについて

待機中及び移植後の管理を向上させるためには、臓器に特化したレシピエントコーディネーターを採用する必要がある。日本看護協会とも連携しながら、レシピエントコーディネーターの研究制度や資格認定も急務である。昨年度日本移植学会からレシピエント外来管理料の保険収載新設を外科系保険連合（外保連）に申請したが、採用されなかった。

日本移植学会では、今年レシピエントコーディネーター認定制度の骨子をまとめ、早期に認定を行なうことにより、より細やかな移植患者管理を行えるようにしていく方針である。

③ 移植患者の待機期間は短くなるであろうか

確かに脳死臓器提供数が増加し、移植に恩恵に預かれる患者は増加した（改正法施行後の3ヶ月で、75件の脳死臓器移植実施）。しかし、改正法が交付した頃から明らかに脳死臓器移植希望登録者が増加しており、心臓移植を例に挙げれば、待機平均期間はほとんど短縮されていない。現在の提供数が維持されれば、徐々に待機期間が減少するものと期待する。しかし、すでに待機している患者にとっては、今から待機する期間は明らかに短縮するであろう。

4) ドナーコーディネーター側の課題は解決されたか？

脳死臓器提供の意思が家族の承諾でできることになるため、ドナー家族の心の負担が増加する。従って、きっちりと家族の意思を汲み取ることで、ドナーコーディネーターの資質を維持しながら、今後予想される臓器提供の増加に応じた、ドナーコーディネーターの増員をしなければならぬ。移植医の中には、提供率が高いコーディネーターを優れていると評価する医師もいるようであるが、私はそのようには思わない。たとえ提供に至らなくても、きっちりとその場でドナー家族がどのように考えているかを理解できることが重要である。

① ドナーコーディネーターの増員について

現在の JOTCo の各種業務時間、脳死臓器提供時の対応人数・時間などを分析すると、平成 22 年 4 月には JOTCo は現在の 21 名から最低 50 名に増員する必要がある。

一方、南カリフォルニア地区の OneLegacy で 115 名、全米で 1438～2300 名が採用されている。日本臓器移植ネットワークは OPO の業務以外に、臓器の斡旋業務を行っており、米国の臓器斡旋機関である UNOS の職員である 1000 名以上加えて分析する必要がある。南カリフォルニア地区で年間 120 件程度の、全米で 2200 件前後の心臓提供があることを考慮すると、心臓 1 提供あたり一人のコーディネーターが必要である。この算定では、50 名でも少ないことになる。

一人前の JOTCo になるには最低 3 年を要する。仮に急速な教育プログラムを組んだ場合でも、今年度中に 10 名、平成 22 年 4 月には 20 名の JOTCo を採用しないと、十分な対応はできないと考える。

しかし、現実には平成 22 年度に増員した JOTCo は 5 名（7 名新採用、3 名退職）で、現在募集予定の 7 名を加えても 12 名である。これらの Co が一人前になるには、まだ 2-3 年は要する。

実際、この 8 ヶ月で 39 件の脳死臓器提供が行なわれ、東日本地域で 19 件、中日本地域で 5 件、西日本地域で 15 件提供があった（図 4）。一日で 3 件の提供があった日もあり、JOTCo によっては、1 週間以上帰宅できなかつたものもいる。現在、都道府県 Co と連携しながら、提供に当たっているが、ドナー Co の増員・育成は急務である。

②臓器あっせんに関する費用について

日本臓器移植ネットワークの収入は公共の費用、移植希望者の登録料と斡旋時のコーディネーター経費だけであり、年々公費は削減されている。しかし、臓器を斡旋するたびに、人件費などの諸費用は、現在のコーディネーター経費を超過している。その超過分を補填しないと、公正な臓器の斡旋、ドナー評価・管理ができなくなる。

レシピエントの選定、ドナー家族の意思確認、ドナー評価・管理、摘出手術の呼吸循環管理の支援、臓器搬送、提供後の家族支援、メディア対応などにかかる諸費用を試算すると、一人の脳死ドナーあたり 480 万円くらいかかる。一人のドナーあたり 4 名が臓器移植を受けるものとして、4 分の 1 移植患者一人当たり 12 万点を算定し、昨年度の外保連に保険収載新設を申請した。

米国では、1 臓器当たり 2 万ドルを移植患者に保険請求している。我が国では、脳死臓器管理料、臓器採取料、臓器搬送費用は別に算定されているので、その分を差し引くと、丁度同程度の額になると考える。

コーディネーターあっせん経費が保険収載されれば、JOTCo の増員、臓器提供施設への支援（脳死判定、ドナー評価・管理、摘出手術の呼吸循環管理など）の費用が捻出できると考える。

昨年承認されなかつたが、幸い臓器採取料が増額されたので、JOT へのプール金を増額し、現在は対応しているが、早期のドナーあっせん経費の保険収載が期待される。

③ドナー家族支援専任コーディネーターについて

ドナー家族は、愛する家族を失った後も長く生存されるわけであり、提供後に幸せになるように、最大の努力をする必要がある。これまでは承諾に関わった JOTCo 又は都道府県 Co が定期的に訪問したり、サンクスレターをお渡ししたりしているが、十分とは言えない。また、ドナー家族によっては、死別による悲嘆から PTSD に陥っていることもあり、専任 JOTCo にいつでも気楽に相談できる体制を整備する必要がある。また、必要に応じて、心理士や精神科医と連携できる体制整備も重要である。

現在の数では、とても専属の Co を配属することも難しい。それどころか、提供数の増加に伴い、一人当たりの業務時間が延長し、ドナー家族の対応に費やせる時間が減少しているのが現状である。

小児の臓器提供が今後開始されれば、小児臓器提供専属の Co も必要となってくる。

5) 臓器提供施設側の問題は解決されたか？

①救急医療の基盤整備について

当然のことながら、救える命を可能な限り救った上で、残念ながら脳死になられた方がいらつした場合には、臓器提供への道ができるのである。詳細は省略するが、救急医療の整備（脳死になる前に救命する施設・搬送手段の整備）、被虐待患者の救済（虐待で死亡する前に救済する）、提供に関係なく愛する家族を失った人のグリーフケアについても、国家的な基盤整備が必要である。小児については、日本小児科学会を中心に基盤整備を行う予定である。

提供施設側の負担は、臓器採取料が増加したので経済的にはほんの一部軽減したが、他の課題についてはまったく解決していないといつてよいのが現状である。

そこで以下の項目について改善するよう、臓器移植関連学会協議会で要望書を出すことになっている。

- 現行の手続き、例えば臓器摘出チーム派遣のタイミングの見直し
- 法的脳死判定時の脳死判定専門家支援チームの構築
- 診療報酬における脳死判定料の新設
- 診療報酬を含めた法的脳死判定時の経済的補助
- 院内コーディネーターを含めた移植コーディネーターの増員

- 被虐待児童の除外に関する学術団体等による判断支援

- ② ドナーの評価・管理について

ドナーの意思が最大限に反映できるように、ドナー評価・管理などの体制作りも重要である。わが国の脳死臓器提供において、一人のドナーからの提供臓器数は平均 6 臓器を越え、世界一である。この数字を維持し、移植後の成績も高いまま維持できるような、全国レベルの体制を整備しなければならない。現在メディカルコンサルタントが提供病院に赴き、ドナー評価・管理を行っているが、摘出手術時の呼吸循環管理を含めて、提供施設の負担を軽減できるような、支援体制整備が必要である。

現在、心臓移植 9 施設から 2 名ずつ、肺移植 7 施設から 3 名ずつ、メディカルコンサルタントを選定し、ドナー評価・管理に当てる準備を行っている（実際、39 件で心臓移植施設から 11 名、肺移植施設から 5 名派遣）。

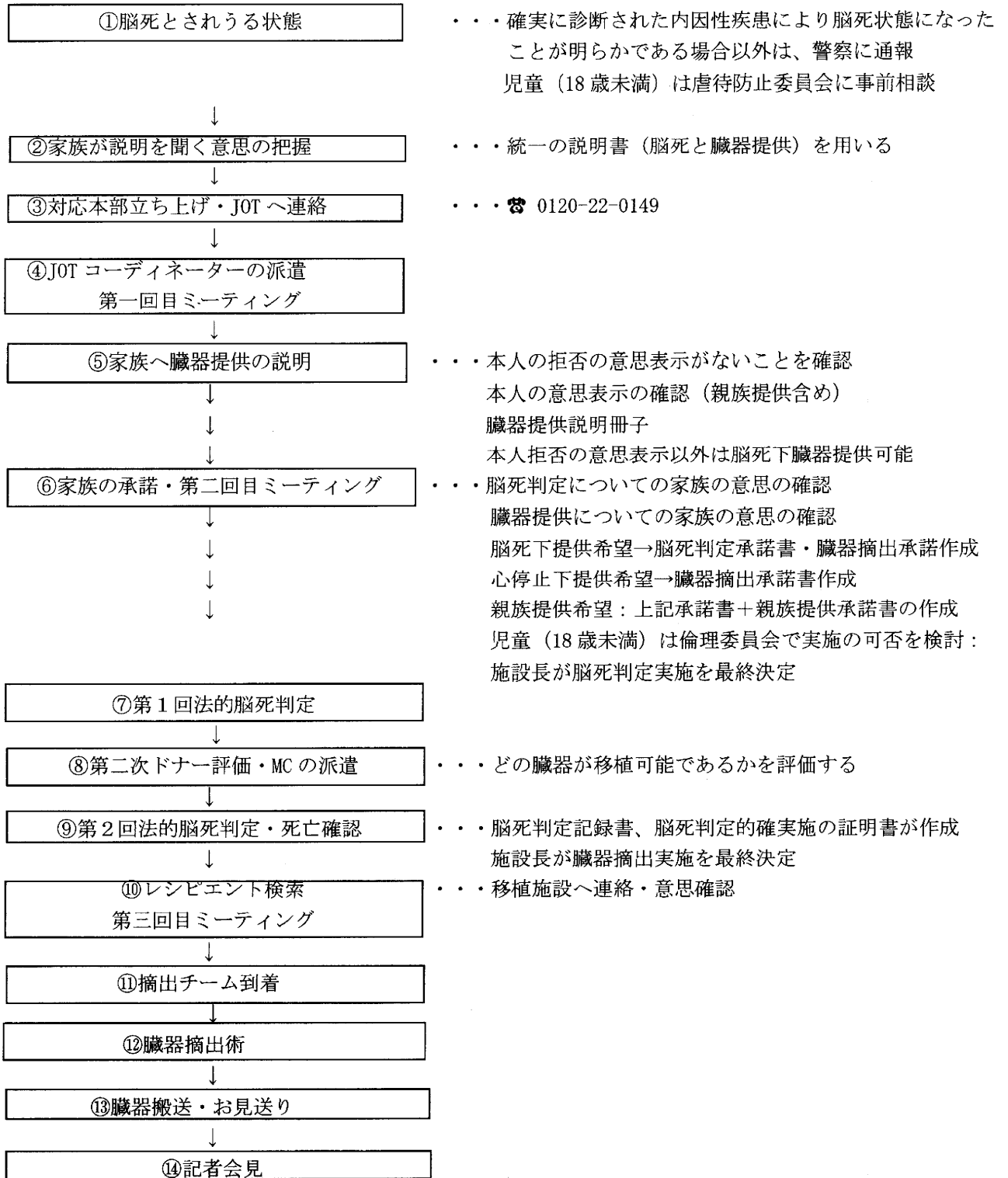
6) ドナー・ドナー家族の顕彰について

いのち絆の日（5 月 17 日）を国の記念日とするなど、臓器提供者への国家的顕彰を行うことも大切である。臓器提供された御家族が胸を張って生きられるような、日本にしたい。この点については、一昨年の日本移植学会のテーマ「いのち、希望、感謝」にもあげたように、日本移植学会の将来計画委員会の重大なテーマである。

しかし、この点についてはまだ何も行なわれていない。それどころか、ドナー家族がメディアの取材攻勢にあっているのが現状であり、今後の改善が期待される。

Ⅲ. 脳死臓器提供の流れ

1. 改正法施行後の脳死下臓器提供のフローチャート



2. 標準的手順フローチャートの説明

① 臨床的に脳死を診断

- 提供病院（主治医）は、臨床的に脳死（法的脳死診断を行ったとすれば脳死と診断されるであろうという状態）であることを診断する。
- 確実に診断された内因性疾患により脳死状態になったことが明らかである場合以外は、所轄警察に通報する。
- 児童（18歳未満）については、脳死の説明をする前に、事前に虐待防止委員会の委員等と情報共有を図り、必要に応じて助言を得る。
- 主治医・院内コーディネーターは、当該診療科長の確認を取り、臓器提供対応委員会（仮称；臓器提供発生時に対応する委員会）に連絡
- 臓器提供対応委員会は直ちに仮の情報本部を立ち上げ、施設長、病院庶務、倫理委員会、脳死判定委員会に、脳死の児童が入院していることを一報する

② 家族が説明を聞く意思の把握

- 主治医・院内コーディネーター等が、法的脳死判定を行なった場合に脳死と判定されると判断した場合、家族等の脳死についての理解の状況等を踏まえ、臓器提供の機会があること、及び臓器提供の承諾に係る手続に関して主治医以外の者（日本臓器移植ネットワーク（JOT）コーディネーター）による説明を受けられることを、口頭又は書面により告げる。
- 具体的には、脳死の病態と予後を説明するとともに、取りうる治療選択肢の提示をする。
- 家族が脳死について理解が得られたと判断した場合に、臓器提供の機会があることを説明する。
- その上で、JOTCoの臓器提供についての説明を聞く意思があるかどうかを確認する。
- なお、法に基づき脳死と判定される以前においては、判定作業中といえども患者の医療に最善の努力を尽くす。

③ 情報本部の立ち上げ、日本臓器移植ネットワーク（JOT）へ連絡（第一報）

- JOTCoによる臓器提供の説明を聴くことについて家族の承諾が得られた場合、主治医・院内コーディネーターは直ちに当該診療科長の確認をとって臓器提供対応委員会委員長に、臓器提供の可能性のあることを連絡する。当委員長は可及的速やかに正式に“臓器提供対応本部（以下、対応本部）”を立ち上げる。
- 対応本部は、脳死臓器提供の可能性のあることを、施設長、病院庶務に連絡し、病院事務は、その旨、倫理委員会委員長、虐待防止委員長、脳死判定委員会委員長、関係部署（手術部、臨床検査部、病理部、放射線部、ソーシャルワーカー、臨床心理士など）、病院事務各署に連絡する。
- 主治医は“対応本部”を通じてJOTに連絡する。
- 脳死が外因死による場合、主治医は“対応本部”を通じて、または直接、所轄の警察署に連絡し、検視の可能性を伝え、その段取りについて相談する。

④ JOT コーディネーター（JOTCo）の派遣、第一回目ミーティング

- 連絡を受けたJOTは、直ちにJOTCoを派遣する。派遣されたJOTCoは、患者の医学的情報等を収集し、ドナー適応（第一次評価）を判断する。
- 今後予測される流れなどを説明するため、第一回目ミーティングを開く（施設長、対応本部、主治医・看護師、診療科長、看護部長、院内コーディネーター、倫理小委員会、虐待防止委員会、脳死判定委員会、ソーシャルワーカー、臨床心理士、病院事務各署ほか）。

⑤ 家族への臓器提供の説明

- 主治医・院内コーディネーターは、家族が希望する場合には、これらの者の説明に立ち会う
- JOTCoは、本人の臓器提供を拒否する意思表示がないことを確認する。
- JOTCoは、家族に臓器提供について説明する。
- 本人の意思がある場合に加え、本人拒否の意思表示以外は、家族の承諾で脳死下臓器提供が可能である旨を説明する。

- 脳死下臓器提供を希望しない場合、及び医学的理由（例：脳死判定基準を満たさず）により脳死下臓器提供ができない場合は、心停止下の腎臓・角膜提供が可能な旨を説明する。
 - 親族提供の希望があった場合は、本人の書面による意思表示を確認するとともに、親族提供が可能な条件（親族提供の範囲、医学的適合、レシピエント候補者が登録されていること、親族関係を証明する書類の必要性等）を説明する。親族に提供を希望する臓器以外の臓器の提供については、通常のルールに従ってレシピエントが選択されることを伝える。親族提供が適合条件等により不可能な場合は、通常のルールに従ってレシピエントが選択されることを伝える。
- ⑥ 家族の承諾・病院長の脳死判定実施の決定・第二回目ミーティング
- 家族に、脳死判定の意思、臓器提供の意思があるかどうかを確認する。
 - 家族が脳死下臓器提供を希望する場合は、脳死判定承諾書、臓器摘出承諾書を作成する。
 - 家族が心停止下臓器提供を希望する場合は、臓器摘出承諾書を作成する。
 - 家族が親族提供を希望する場合は、上記の承諾書に加え、親族提供承諾書を作成する。
 - いずれの場合でも家族の総意で承諾することを確認する。
 - 親族関係が確認できる公的書類の確認（後追いでも可能とする）。
 - JOTCo は臓器提供を前提とした脳死判定を家族が承諾したことを“対応本部”に連絡。
 - 対応本部は病院庶務を通じて、施設長、主治医、当該診療科長、院内コーディネーター、対応本部、脳死判定委員会委員長、看護部長、関係部署（手術部、麻酔科、輸血部、臨床検査部、感染制御部、病理部、ソーシャルワーカー、臨床心理士など）、病院事務各署ほかに臓器提供のための脳死判定の実施が決定した旨を連絡する。
 - 病院事務は、家族の休息できる個室を院内に用意する。
 - 当該診療科長名で、脳死判定委員会に脳死判定を依頼する。
 - 病院庶務は、ドナーが児童（18歳未満）の時には、直ちに倫理委員会を開催する。
 - 倫理小委員会において、①脳死となるまでに虐待の徴候が疑われた児童について虐待防止委員会で虐待の有無について検討し、児童相談所、警察などの関係機関と連携しながら虐待対応が行われたこと、②臓器提供の説明を家族にする前に虐待防止委員会に相談することの2つの手続きを経ていることを確認し、その可否を判断する。
 - 結果を施設長に報告し、施設長が脳死判定実施を最終決定する。
 - JOTCo は、第二回目ミーティングを開催し、意思確認の状況、各承諾書（脳死判定・臓器摘出）原本を提示し説明内容や家族の範囲や反応等報告、採血（HLA・未検査の感染症）依頼、ドナー管理・評価のための検査の依頼、法的脳死判定依頼、今後の流れ等の確認を行う（施設長、対応本部、主治医・看護師、診療科長、看護部長、院内コーディネーター、倫理小委員会、虐待防止委員会、脳死判定委員会、手術部、麻酔科、臨床検査部、病理部、ソーシャルワーカー、臨床心理士、病院事務各署ほか）
- ⑦ 第1回法的脳死判定
- 脳死判定委員会は、第1回法的脳死判定を実施する。
 - なお、脳死を判定する医師は、家族が希望する場合には、家族を脳死判定に立ち合わせる。
- ⑧ 第二次評価・メディカルコンサルタントの派遣
- 第1回脳死判定が終了後直ちにメディカルコンサルタントを派遣し、どの臓器が移植可能かを評価する。
 - JOTCo は主治医へ採血（HLA・未検査の感染症検査用：約70ml）依頼する。
 - 情報本部は、ドナー二次評価を、検査関係部署（臨床検査部・病理部・放射線部など）に協力を依頼する。
 - 二回目の脳死判定が終了するまでに、JOTCo は情報本部を通じて、手術部に摘出手術の可能性・協力依頼および体制の確認等の打ち合わせを行い、情報本部を通じて、臨床検査部（病理・放射線科）・感染制御部へ協力依頼を行う。同時に、臓器摘出・搬送（ヘリコプター・救急車など）の打ち合わせを行う（消防署、所轄警察、総務課など）