

- 6) Fukushima N Chapter 2: Donor Assessment and Management for Maximizing Organ Availability. Organ Donation and Organ Donors: Issues, Challenges and Perspectives. Nova Science Publishers, Inc 2013
 - 7) Fukushima N, Ono M, Saiki Y, Minami M, Konaka S, Ashikari J. Donor evaluation and management system (medical consultant system) in Japan: experience from 200 consecutive brain-dead organ donation. Transplant Proc. 45(4):1327-30, 2013.
 - 8) Konaka S, Shimizu S, Iizawa M, Ohkawara H, Kato O, Ashikari J, Fukushima N. Current status of in-hospital donation coordinators in Japan: nationwide survey. Transplant. 45(4): 1295-300, 2013.
2. 学会発表
- 1) Fukushima N. Donor Assessment and Management for Maximizing Organ Availability. CAST 2013 (Kyoto)
 - 2) Fukushima N, et al. Heart donation in Japan before and after revision of Japanese Transplantation Act. ISODP2013 (Sydney)
 - 3) Fukushima N, et al. Trial of education program of In-hospital coordinators in Japan. ISODP 2013 (Sydney)
 - 4) Fukushima N. Current Status of Deceased Organ Transplantation in Japan. 13th Japan Russia International Symposium (Osaka)
- 他
- G. 知的財産権の出願・登録取得状況(予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案特許
なし
 3. その他
特になし

脳死ドナーにおける多臓器摘出に関する教育プログラムの確立

研究協力者 星川 康 東北大学加齢医学研究所 呼吸器外科学分野助教
研究分担者 近藤 丘 東北大学加齢医学研究所 呼吸器外科学分野教授
研究分担者 伊達洋至 京都大学医学部附属病院 呼吸器外科教授
研究協力者 山田 徹 京都大学医学部附属病院 呼吸器外科助教

研究要旨

深刻なドナー肺不足の中、多臓器摘出における安全かつ確かな肺摘出の教育プログラムを確立するために、我が国独自のドナー肺適応基準の作成に向け移植肺生着に影響するドナー危険因子を抽出すること、肺採取術マニュアルをアップデートし、その内容を若手肺移植医にシミュレーショントレーニングの形で提供することを今年度の目標とした。本邦脳死肺移植 173 例のドナーデータベース作成・データ解析により、全移植例の 88%という高い頻度で extended criteria (EC) donor (ECD) 肺が使用されている実態が明らかとなった。単変量解析では年齢 55 歳以上、移植側の膿性痰、血液培養陽性、喫煙指数 400 超が移植肺生着に影響する危険因子として抽出され、特に EC 数 4 以上のドナー肺は、EC 数 0-3 に比し予後不良であった。多変量解析では EC 数 4 以上と虚血時間 8 時間超が 1 年以内死亡の独立した危険因子であった。日本移植学会臓器採取術マニュアル作成委員会で作成した肺採取術マニュアルを研修用に改変し、若手移植医に講義・デモを提供した後、他の臓器摘出医と合同で摘出シミュレーショントレーニングを行った。全てのチームが肺摘出を完遂できたが、連携上、手技上のトラブルも散見された。高頻度で ECD 肺が移植に供されている実態が明らかとなり、安全、的確かつ迅速な肺摘出手技の教育プログラム確立が非常に重要であることが再認識された。マニュアルの定期改訂、摘出手技のアニメーション DVD、より頻回のシミュレーショントレーニングは必須と考える。

A. 研究目的

臓器移植法改正後、臓器提供数が急速に増加しており、提供側・移植側での医療体制確立が求められる。我が国では 1 ドナーから多くの臓器が摘出される特徴がある。従って、心臓、肺、肝臓、膵臓、腎臓が同時に摘出される多臓器摘出となるため手術の難易度が高く現場での教育が困難で、一部の経験ある術者でなければ手術の遂行が難しい現状がある。これに対し本研究では安全かつ確かな多臓器摘出に向けての教育プログラムを確立することが目的である。

肺摘出の教育プログラムを確立する上で、今年度は、まず我が国独自のドナー肺適応基準の作成に向け移植肺生着に影響するドナー危険因子を抽出すること、肺採取術マニュアルをアップデートし、その内容を若手肺移植

医にシミュレーショントレーニングの形で提供することを目的とした。

B. 方法

1. 2013 年 6 月末までの本邦脳死肺移植 173 例において、日本臓器移植ネットワークに保存されているドナー情報ファイルからデータベースを作成した。まず International Society for Heart and Lung Transplantation が提唱する脳死肺移植ドナーの 10 の標準的適応基準 (1. 年齢 55 歳未満、2. 血液型が一致または適合、3. 胸部 X 線 上肺野が清明、4. FiO₂ 1.0 PEEP 5 の条件で PaO₂ が 300 を越えること、5. 喫煙歴 20 pack-year、喫煙指数 400 未満、6. 大きな胸部外傷がない、7. 誤嚥や敗血症がない、8. 胸部手術の既往がない、9. 気道吸引物のグラム染色、培養陰性、10. 気管支鏡検査上、膿性分泌物がない) から

の逸脱状況、すなわち extended criteria (EC) donor (ECD) 肺使用の状況を検討した。次いで、それぞれの EC の有無ごとおよび EC 数ごとに群分けし、Kaplan-Meyer 法を用いて移植肺生着率曲線を引き、Wilcoxon 検定で早期肺生着を log-rank 検定で長期肺生着に ECD 使用が影響を及ぼすか否かを検討した。加えて、Reyes ら (文献 1) が、米国の 10,000 例を越える肺移植例の検討から新たにドナー危険因子として抽出した血液型 A、ドナー/レシピエントの性ミスマッチ、サイトメガロウイルス抗体陽性 (CMV Ab+)、死因が頭部外傷などについても検討した。さらに、既知の予後因子であるレシピエントの原疾患が肺高血圧か否か、両肺移植か片肺移植か、ドナー肺虚血時間が 8 時間を超えるか否かを加え、1 年以内死亡に寄与する因子に関して名義ロジスティックモデルにあてはめて多変量解析を行った。

2. 肺移植施設間で肺摘出手技を再検討し、日本移植学会臓器採取術マニュアル作成委員会で作成した肺採取術マニュアルを研修用に改変、3 の実施前に若手移植医に対して講義を行った。

3. 2 の手技に従いながら、他の臓器の分担研究者とともに、若手肺移植医の前で豚を用いて肺摘出をデモ、引きつづき肺摘出チーム 7 組がブタを用いて多臓器提供における肺摘出を実践した。

C. 結果

1. 全移植例 173 例の 88% という高い頻度で extended criteria (EC) donor (ECD) 肺が移植に使用されている実態が明らかとなった (EC 数 1, 23%; 2, 33%; 3, 23%; 4, 8%; 5, 2%) (米国の報告 [Reyes 2010] では、56% [EC 数 1, 39%; 2, 14%; 3, 3.1%; 4, 0.55%; 5, 0.039%])。EC の種類と頻度は、気管支液中細菌陽性 103/126 例 (82%)、肺野異常影 91/168 例 (54%)、55 歳以上 46/173 (27%)、喫煙指数 400 以上 34/161 例 (21%)、膿性痰 26/162 例 (16%)、PaO₂/FiO₂ 比 300 未満 26/173 例 (15%)、胸部外傷 (肺挫傷) 10/172 例 (6%)、血液培養陽性 4/94 例 (4%)、過去の胸部手術歴 3/173 例 (2%) であった。

EC の中で年齢 55 歳以上 (Wilcoxon test, $p=0.0127$; log-rank test, $p=0.0016$) と移植側の膿性痰 (Wilcoxon test, $p=0.0152$; log-rank test, $p=0.0245$)、血液培養陽性

(Wilcoxon test, $p<0.0001$; log-rank test, $p<0.0001$) は早期および長期肺生着に、喫煙指数 400 超 (log-rank test, $p=0.0155$) は長期肺生着に影響することが示され、EC 数 4 以上のドナー肺は、EC 数 0-3 に比しとりわけ予後不良であった (Wilcoxon test, $p<0.0001$; log-rank test, $p<0.0001$)。Reyes ら (文献 1) が新たに提唱した CMV Ab+、死因が頭部外傷、などの移植肺生着への影響を検出することはできなかった。2 つのレシピエント危険因子とドナー肺虚血時間を加えた名義ロジスティックモデル多変量解析では、EC 数 4 以上 ($p=0.0002$) と虚血時間 8 時間超 ($p=0.0013$) が 1 年以内死亡の独立した危険因子であった。

2. 研究協力者の海外での豊富な肺移植経験をもとに肺採取術マニュアルを研修用に改変した。
3. 講義・デモ後に、若手移植医が肺摘出の実践を行った。各組が十分な時間をかけて他の臓器の摘出医との連携を確認しながら肺摘出を完遂することができたが、出血や重要血管などへの切り込みなどのトラブルを経験するチームがみられた。

D. 考察

ECD 肺使用状況や ECD 肺使用が移植後成績に及ぼす影響について国内データをまとめた結果、深刻なドナー肺不足を背景に極めて高い頻度で ECD 肺が使用されていること、いくつかの EC は移植後肺生着に有意な影響を及ぼすことが示された。肺摘出医がドナー肺の condition を損なわないような迅速かつ適切な摘出手技を習得する必要性が改めて示された。肺採取術マニュアルの研修用改変により、初心者にもよりわかりやすいマニュアルが提供できたが、今後も定期的な改訂が必要と考える。シミュレーショントレーニングは、若手肺移植医にとって肺摘出手技と他の臓器摘出医との連携を学ぶ貴重な機会となったが、個々の摘出には時間を要し、連携上のトラブルも散見された。繰り返し学ぶことのできる摘出手技のアニメーション DVD と、継続的なシミュレーショントレーニング提供の必要性が明らかになった。

E. 結論

本邦肺移植例のドナー危険因子を抽出し、肺採取術マニュアルを研修用にアップデートした。さらにその内容

を若手肺移植医にシミュレーショントレーニングの形で提供した。肺摘出の教育プログラム確立において、マニュアルの定期改訂、摘出手技のアニメーションDVD、より頻回のシミュレーショントレーニングは必須と考える。

文献

1. Reyes KG, et al. Ann Thorac Surg. 2010 89(6):1756-1764

G. 研究発表

学会発表

(1) 第49回日本移植学会 臓器横断シンポジウム1

多臓器提供の現状と課題 (2013年9月6日)

多臓器提供の現状と課題・肺移植の立場から・東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野・東北大学病院呼吸器外科 星川 康、岡田克典、佐渡 哲、野田雅史、新井川弘道、渡邊龍秋、松田安史、秋場美紀、近藤 丘

(2) 第66回日本胸部外科学会学術集会 シンポジウムドナーコンディションと心移植・肺移植の成績 (心臓移植研究会/肺および心肺移植研究会共同シンポジウム)

(2013年10月17日)

本邦脳死肺移植173例のドナー因子解析 - 中間報告 - 1 東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野・東北大学病院呼吸器外科、2 岡山大学病院呼吸器外科、3 大阪大学呼吸器外科学、4 京都大学呼吸器外科、5 福岡大学呼吸器外科、6 獨協医科大学呼吸器外科、7 長崎大学呼吸器外科、8 日本臓器移植ネットワーク、9 旭川医科大学消化器病態外科学分野 星川 康 1、石橋直也 1、岡田克典 1、三好健太郎 2、南 正人 3、板東 徹 4、白石武史 5、千田雅之 6、宮崎拓郎 7、佐渡 哲 1、野田雅史 1、新井川弘道 1、渡邊龍秋 1、松田安史 1、秋場美紀 1、芦刈淳太郎 8、古川博之 9、近藤 丘 1

脳死ドナーにおける多臓器摘出に関する教育プログラムの確立に関する研究 臓器移植に関するドナー・リスクファクターの分析

研究分担者 後藤満一 福島県立医科大学 教授
 剣持 敬 藤田保健衛生大学 教授
 伊藤壽記 大阪大学 教授
研究協力者 伊藤泰平 藤田保健衛生大学 助教

研究要旨

本研究は2012年12月末までの脳死下及での臓器移植症例148例（心停止2例を含む）で、移植後3ヶ月以内に移植臓機能が廃絶した原因につき、ドナー因子より解析することを目的とした。高齢ドナーや臓器摘出時に血行動態が不安である、所謂マージナルドナーは108例（73.0%）と高率であった。移植後3ヶ月以内にグラフト臓機能が廃絶した症例は15例であった。急性期の移植臓機能ではドナー因子の内、総冷阻血時間（TCIT）が12時間以上で有意に機能喪失の増加が認められた。その他、年齢、性別、BMI、脳死の原因、心肺蘇生の有無、昇圧剤の使用などの因子については有意差を認めなかった。従って、現行ではマージナルドナーからの臓器移植は急性期の成績に影響を与えないと考えられた。

A. 研究目的

本邦の臓器移植の特徴は、絶対的なドナー不足の中で、条件の厳しいドナー、所謂“マージナルドナー”を用いざるを得ない状況にあるが、欧米と遜色のない成績が得られていることである。

欧米における臓器移植では、life saving organである心・肺・肝と異なり、原則、marginal donorは使われない。しかしながら、本邦では登録後待機期間が長くなり、登録後に死亡したり、重篤な合併症のため登録を抹消するケースが増えていることと、絶対的なドナー不足のために、マージナルドナーの使用を余儀なくされている。

そこで、こうしたマージナルドナーの多い状況下でさらなる治療成績を上げるためには、ドナーのリスクファクターについて検討する必要がある。以上の観点より、本研究の目的

は臓器移植の急性期（移植後3か月まで）におけるグラフト臓機能廃絶と各種のドナー因子について検討することとした。

B. 研究方法

1997年10月の臓器移植法の実施以降、2012年12月末までに、204例の臓器提供があり、その内146例の脳死下での臓器移植が実施された。なお、同一期間中に、2例の心停止下での臓器移植と26例の生体ドナーからの臓器移植が行われた。本研究では脳死下での146例に心停止下の2例を加えた、臓器移植148症例において、移植後3か月までにグラフト臓機能廃絶に至った原因を検討し、個々のドナー因子の関与につき検討した。なお、3か月までの死亡症例の中でグラフト臓が機能していても、死亡の時点で機能廃絶とした。ドナー因子として、年齢、性別、BMI（body mass index）、脳死の死因、心

肺蘇生の有無、死戦期における昇圧剤単剤（ドーパミン）の使用量および2剤以上の昇圧剤使用の有無、総冷阻血時間（TCIT）などである。なお、有意差検定はフィッシャーの正確確立検定によった。

（倫理面への配慮）

解析に際して患者を特定することなく実施した。

C. 研究結果

“マージナルドナー”の定義はPittsburghのKapur(Transplantation 1999;67:284-290)らに

よった。すなわち、1)ドナー年齢45歳以上、2)血行動態の不安定性として、昇圧剤が単剤で高用量（ドーパミンで10 μ 以上）の場合か複数の昇圧剤の使用の場合、3)心停止ドナーである。この定義にしたがえば、148例中、108例（73.0%）がマージナルであった。一方、3か月以内に、移植臓機能廃絶となったのは、15例であり、その内訳は、8例がグラフト血栓症、3例が感染症（うち、2例が死亡）、2例が拒絶反応、1例が心原性で死亡、そして1例はグラフト十二指腸からの出血（臓グラフトを摘出）、であった。ドナー因子の検討において、年齢（50歳以上/以下でも60歳以上/以下でも）、および血行動態不安定性の有無では差はなく、従って、マージナル、非マージナルの間で有意差を認めなかった。なお、TCITでは12時間以上でグラフトロスが有意に多かった（ $p=0.05$ ）。なお、上記のその他の因子については、いずれも有意な差異を認めなかった。

F. 研究発表

1) **T. Ito** and M. Gotoh. Report from the Japan Registry of Pancreas Transplantation

D. 考察

今回の研究では移植後急性期（3か月まで）における移植臓の成績について、マージナルドナーの有無に応じてドナー因子を検討した結果、TCITだけが12時間を境にして、統計学的な差異が認められた。これはマージナルドナーを用いている欧米に比較して、短いと思われた。本邦のTCITの平均が11時間43分であることを考慮し、今後マージナルの率が変わらないとすれば、将来は全国シェアリングよりは地域でのシェアリングを考慮しなければならないかもしれない。また、今後症例数が増えた場合に、他のドナー因子の影響がでる可能性は否定できない。

E. 結論

本研究は2012年12月末までの脳死下及での臓移植症例148例（心停止2例を含む）で、移植後3ヶ月以内に移植臓機能が廃絶した原因につき、ドナー因子より解析することを目的とした。高齢ドナーや臓器摘出時に血行動態が不安である、所謂マージナルドナーは108例（73.0%）と高率であった。移植後3ヶ月以内にグラフト臓機能が廃絶した症例は15例であった。急性期の移植臓機能ではドナー因子の内、総冷阻血時間（TCIT）が12時間以上で有意に機能喪失の増加が認められた。その他、年齢、性別、BMI、脳死の原因、心肺蘇生の有無、昇圧剤の使用などの因子については有意差を認めなかった。従って、現行ではマージナルドナーからの臓移植は急性期の成績に影響を与えないと考えられた。

(2000-2012)- Outcomes of Pancreas Transplantation from Marginal Donors -In: P.I. Terasaki & M. Cecka,

- Eds.UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, Clinical Transplants 2014. (in press)
- 2) Y. Tomimaru, **T. Ito**, K. Kawamoto, N. Hama, H. Wada, S. Kobayashi, H. Eguchi, M.Tanemura, M. Mori, Y. Doki, H. Nagano. Clinical outcome of pancreas transplantation from marginal donors in Japan. *Transplant Proc.* (in press 2014)
 - 3) K. Kawamoto, M. Konno, I. Ishii, S. Nishikawa, Y. Tomimaru, H. Akita, N. Hama, H. Wada, S. Kobayashi, H. Eguchi, M. Tanemura, **T. Ito**, Y. Doki, M. Mori and H. Nagano. CD90 (Thy-1)-high selection enhances reprogramming capacity of murine adipose-derived mesenchymal stem cells. *Disease Marker*, 35(5);573-579, 2013.
 - 4) T. Machida, M. Tanemura, Y. Ohmura, T. Tanida, H. Wada, S. Kobayashi, S. Marubashi, H. Eguchi, **T. Ito**, H. Nagano, M. Mori, Y. Doki, Y. Sawa. Significant improvement in islet yield and survival with modified ET-Kyoto Solution (ET-Kyoto/Neutrophil elastase inhibitor) *Cell Transplant.* 22;159- 173, 2013. 2012 Apr 2. [Epub ahead of print]
 - 5) M. Tanemura, Y. Ohmura, T. Deguchi, T. Machida, R. Tsukamoto, H. Wada, S. Kobayashi, S. Marubashi, H.Eguchi, **T. Ito**, H. Nagano, M. Mori and Y. Doki Rapamycin causes upregulation of autophagy and impairs islets function both *in vitro* and *in vivo*. *Am J Transplant.* 12;102-114,2012.
 - 6) H. Ohgawara, T. Kitagawa, N. Fukushima, **T. Ito**, Y. Sawa. A newly developed container for safe, easy and cost-effective over-night transportation of tissue and organs by electrically keeping tissue or organ temperature at 3 to 6 °C . *Transplant proc.* 2012 May;44(4):855-8.doi:10.1016/j.transproceed. 2012. 02.023.
 - 7) J. Song, H. Hagiya, H. Kurata, H. Mizuno, **T. Ito**. Prevention of GVHD and graft rejection by a new S1P receptor agonist, W-061, in rat small bowel transplantation. *Transpl Immunol.* 2012 Mar;26(2-3):163-70.doi:10.1016/j.trim.2011.12.005. Epub 2011 Dec 14.
 - 8) S. Koyama, T Tomimatsu, T Kanagawa, E Daimon, T Kimura, A Kuroda, M Tanemura, Y Doki,

T. Ito. Successful pregnancy
after simultaneous
pancreas-kidney transplantation
from a brain-dead donor: the first
case report in Japan. *J Obstetrics
and Gynaecol Res.* 37(11):1711-6,
2011.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業
（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 移植医療研究分野））
分担研究報告書

『脳死ドナーにおける多臓器摘出に関する教育プログラムの確立』

分担研究者	仁尾 正記	東北大学大学院小児外科	教授
分担研究者	和田 基	東北大学大学院小児外科	准教授
分担研究者	上野 豪久	大阪大学大学院 医学系研究科 小児成育外科	助教

研究要旨

【研究目的】本研究の目的は、脳死ドナーにおける多臓器摘出において、小腸摘出技術の成績の向上、標準化を図るべく、過去に行われた小腸提供の調査を行ったうえでグラフト生着に関する予後因子を見出し、摘出マニュアルの策定と、摘出の標準化を行い小腸移植技術の向上をはかることである。

【研究方法】後方視的観察研究とする。日本臓器ネットワークより提供されたドナーデータ、並びに各移植施設に対する聞き取り調査とする。対象は、脳死ドナーより小腸摘出を行った全症例とする。ドナーデータの生着例、廃絶例の比較検討を行った。

【研究結果】ドナーデータ 185 例中、小腸移植実施例は 12 例であった。ドナー 12 例の平均年齢は 37 歳で、9 例は生着しレシピエントは生存している。3 例はグラフトは生着したもののレシピエントは死亡した。

【結論】今回初めて小腸を提供したドナーの調査が行われた。ただし、症例数より予後因子解析までは至らなかった。今後、小腸を提供したドナーのデータが集積するにつれて、より詳細な小腸提供に適したドナーが明らかになるとと思われる。

A. 研究目的

小腸移植はほかの固形臓器移植に比べて成績が悪く、ドナーに対する条件も厳しいとされている。海外では待機患者に対するドナーが相対的に多いため、条件の良いドナーのみが臓器摘出の対象となっている。

ところが国内ではドナーの提供数に限りがあるため海外ではマージナルドナーとされているドナーであっても小腸を摘出する必要がある。また、脳死小腸移植そのものもまだ 12 例しか行われていないため、小腸

摘出手技そのものの標準化も行われていない。本研究の目的は今まで行われた小腸摘出の成績を明らかにするのみならず、小腸摘出手技を標準化し、多臓器摘出における小腸摘出のマニュアル化を行い今後の教育プログラムを作成することである。

B. 研究方法

1) 基本デザイン

日本臓器ネットワークより提供された臓器摘出リスク調査票、摘出病院リストを基

にし、摘出病院に聞き取り調査を行い予後因子を解析する。

リスク調査票より以下のデータを得る。
臓器提供1例目より185例目までのドナーのデータ

1) 提供日 2) 提供病院 3) 入院日 4) 年齢 5) 性別 6) 身長 7) 体重 8) BMI 9) 原疾患 10) 入院日数 11) 心肺蘇生の有無 (10分以上) 12) 喫煙歴 (少しでもあればY) 13) 飲酒歴 (少しでもあればY) 14) 血清HbA1c 15) 血清Na 16) 血清BUN 17) 血清Cr 18) 血糖 19) 血清TBil 20) 血清AST 21) 血清ALT 22) 血清amy (アミラーゼ) 23) 血清CRP 24) 術前dopamineの投与量 $>15 \gamma / \text{kg} / \text{min}$ 25) 昇圧剤2剤以上の使用 (dopamine、dobutamine、noradrenalin、adrenalin、vasopressinの5剤のうち)

また、レシピエントの成績を得るために臓器提供185例までの各レシピエント施設表を参照する。

2) 対象

2011年までに行われた脳死臓器提供に基づく小腸移植12例を対象とした。

3) 評価方法

プライマリアウトカム：レシピエントの生存、グラフトの生着

観察項目：ドナーの年齢、性別、身長、体重、BMI、原疾患、心肺蘇生の有無、血清AST/ALT、CRP、昇圧剤の使用の有無について観察研究をおこなう。検定はt検定と χ^2 乗検定を試みた。

本研究は観察研究であるため、研究対象者から同意を受けることを要しないが、研究者代表者はホームページによって必要な事項を情報公開することとする。

C. 結果

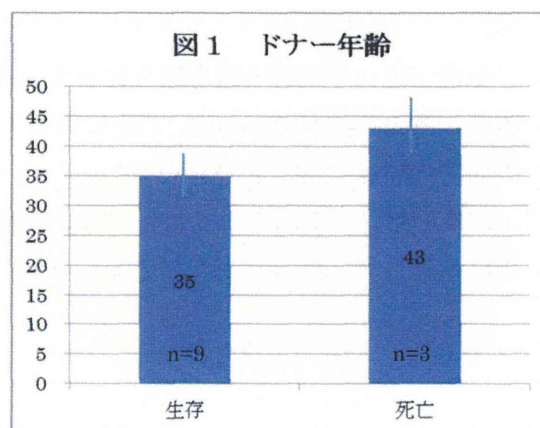
185例中12例の脳死ドナーよりの小腸移植が実施された。以降の解析はこの症例を対象として行った。

1) 症例と予後

小腸のドナーは2001年より集計された。小腸摘出ドナーの年齢分布は16-58歳で平均年齢は37歳であった。性別は男性、女性と同数でそれぞれ6名ずつであった。

12例中全例においてレシピエントに移植手術が行われた。12例中9例の患者は生存しており、3例において患者が死亡した。3例とも患者の死亡原因はグラフト不全によるものであった。

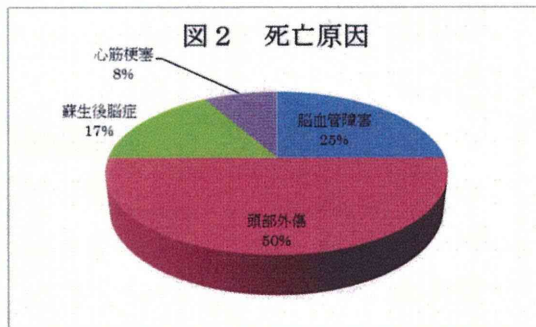
生存群と死亡群によるドナー年齢を図1に示す。生存群と死亡群を比較すると、平均死亡時の年齢は生存群のほうがやや若かったが、有意差はなかった($p=0.31$)。



2) 死亡原因

死亡原因のグラフを図2に示す。頭部単独疾患が殆どを占めている。腹部の損傷が小腸損傷につながることで、循環の安定が必要であることが原因と考えられる。

患者生存例と、死亡例との間で明らかなドナーの死亡原因に差はないと思われる。



3) 心肺蘇生の有無

10分以上の心肺蘇生を行われたドナーが3例あった。それぞれ、35分、35分以上、47分であった。全例の心肺蘇生の行われたドナーより摘出されたグラフトを移植した患者は生存していた。死亡群全例でドナーの心肺蘇生は行われていなかった。

4) 生化学検査

血清中生化学検査の値を図3に示す。肝機能軽度上昇例が多かった。CRPについては非常に高値を示すものもあった。

全ての生化学検査値の平均値において生存群のほうが、死亡群より高値であった。

図3 生化学検査値

	平均値	最小値	最大値
AST	59	14	157
ALT	40	9	91
TB	1.4	0.2	4.3
AMY *	122	43	304
CRP	18.0	6.6	34.5

n=12 *のみ n=9

5) 昇圧剤の使用

術前の昇圧剤としてはDopamineが10例に使用されており、使用された例の最大投与量の平均値は10.7γ/kg/minであった。最大投与量は21.2γ/kg/minで、15γ/kg/min以上の使用が3例であった。高容量の使用群はすべて生存群であった。

2剤以上の昇圧剤の使用は8例あったが、7例は生存群、1例が死亡群であった。症例数が少ないため昇圧剤の有無で検定を行うことは出来なかった。

D. 考察

本研究では初めて小腸摘出を行ったドナーの状態、その結果との相関を調査することができた。

今回の調査では12例の小腸摘出例しかないため十分な統計学的処理を行うことができなかった。しかも、死亡例が3例で、かつグラフト不全は1例も認めなかったため、グラフト生存に対するドナーの因子を明らかにする検定は行えなかった

しかし、従来欧米で言われてきた長時間の心肺蘇生において失ったグラフトは認めず、高容量の昇圧剤が必要であった症例でもグラフトが生着していることから、従来マージナルドナーと呼ばれていたカテ

ゴリーでも臓器摘出に適している可能性がある。

このことは、比較的欧米に比べて高齢かつ条件の厳しいドナーが多い本邦においては重要なことであると考え。今後、症例数が増えるにしたがって統計学的処理を行うことができることから新たなる地検が生まれてくると思われる。

E. 結論

今回初めて小腸を提供したドナーの調査が行われた。ただし、症例数より予後因子解析までは至らなかった。今後、小腸を提供したドナーのデータが集積するにつれて、より詳細な小腸提供に適したドナーが明らかになると思われる。

F. 健康危険情報

該当する情報はなし

<参考文献>

上野豪久、田口智章、福澤正洋 本邦小腸移植登録 移植 2013:48(6)390-394

G. 研究発表

1) 国内

論文発表

1) 上野豪久、福澤正洋 腸管不全患者における小腸移植の適応 小児外科 2013: 45(7) 703-706

2) 上野豪久、正嶋和典、井深泰司、銭谷昌弘、中嶋賢吾、奈良啓悟、上原秀一郎、大植孝治、白井規朗 小腸移植術（レシピエント手術）小児外科 2013:45(8)851-858

3) 上野豪久 他 小腸、多臓器移植 系統小児外科 2013:

4) 上野豪久、田口智章、福澤正洋 本邦小腸移植登録 移植 2013:48(6)

5) 井深泰司、上野豪久 小腸移植における急性拒絶反応の抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（サイモグロブリン®）治療 小児外科 2013. 45(7) 734-737

6) 萩原邦子、上野豪久 小腸移植の意思決定と看護支援 小児外科 45(7)761-764

7) 和田基、工藤博典、山本聡史、仁尾正記 小児臓器移植の最前線 小児小腸移植 医学のあゆみ 2013: 244 (10) 913-918

8) 工藤博典、和田基、佐々木英之、佐藤智行、風間理郎、西功太郎、田中祐、中村恵美、山本聡史、仁尾正記 特集 ここまで来た小児小腸移植 小腸グラフトストーマ閉鎖の経験 小児外科 2013:45(7)745-748

9) 和田基、工藤博典、仁尾正記 特集 ここまで来た小児小腸移植 小腸移植ドナー、グラフトの評価・管理の現状と課題 小児外科 2013:45(7)707-710

10) 和田基、工藤博典、仁尾正記 特集 ここまで来た小児小腸移植 小腸移植における免疫抑制療法 小児外科 2013:45(7)721-724

学会発表

1) 上野豪久、山道拓、梅田聡、奈良啓悟、中嶋賢吾、銭谷昌弘、井深泰司、正嶋和典、大割貢、上原秀一郎、大植孝治、近藤宏樹、白井規朗 小腸移植後13年目に下痢により発症した重症急性拒絶に サイモグロブリンを投与した1例 第49回日本移植学会総会 京都 2013. 9. 6

2) 上野豪久、和田基、星野健、阪本靖介、古川博之、福澤正洋 ヒルシユスプルング病類縁疾患の重症度分類と小腸移植適応についての検討 第113回日本外科学会総会 福岡 2013. 4. 12

2) 海外

論文発表

1) Ueno T、Wada M、Hoshino K、Uemoto S、Taguchi T、Furukawa H、Fukuzawa M. Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry. *Pediatr Surg Int.*2013;29(10)1065-70.

2) Ueno T、Wada M、Hoshino K、Sakamoto

S, Furukawa H, Fukuzawa M. A national survey of patients with intestinal motility disorders who are potential candidates for intestinal transplantation in Japan.

Transplant Proc.2013;45(5) 2029-31

3)Ueno T, Takama Y, Masahata K, Uehara S, Ibuka S, Kondou H, Hasegawa Y, Fukuzawa M. Conversion to prolonged-release tacrolimus for pediatric living related donor liver transplant recipients. Transplant Proc.2013;45(5) 1975-84)

4)Wada M, Kudo H, Yamaki S, Nio M Life-threatening risk factors and the role of intestinal transplantation in patients with intestinal failure. Pediatr Surg Int. 2013 [Epub ahead of print]

学会発表

1)Takehisa Ueno, Motoshi Wada, Ken Hoshino, Shinji Uemoto, Tomoaki Taguchi, Hiroyuki Furukawa and Masahiro Fukuzawa IM PACT OF PEDIATRIC INTESTINAL TRANSPLANTATION ON INTESTINAL FAILURE IN JAPAN The 13th International Small Bowel Transplant Symposium2013 Oxford, U.K.2013.6.27

2)Takehisa Ueno, Motoshi Wada, Ken Hoshino, Shinji Uemoto, Tomoaki Taguchi, Hiroyuki Furukawa and Masahiro Fukuzawa Improvements in Living versus Cadaveric Donor Intestinal Transplantation for Intestinal Failure: the Japanese experience American Transplant Congress2013 Seattle.U.S.A. 2013.5.19

3)Takehisa Ueno Small Bowel Transplantation for intestinal motility disorders 13th APSPGHAN Tokyo, Japan 2013.11.1

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

脳死下提供移植腎の予後を規定するドナー因子の解析に関する研究

研究分担者 両角國男 名古屋第二赤十字病院腎臓内科副院長
相川 厚 東邦大学医学部腎臓学教授
高原史郎 大阪大学大学院医学系研究科寄付講座先端移植基盤医療学教授
吉田一成 北里大学医学部泌尿器科学准教授

研究要旨

死体腎移植後の予後規定因子のうち従来解析されてこなかったドナー因子を解析した。ドナー因子として60歳以上は移植腎機能喪失または死亡のリスクが高い傾向にあった。入院時の腎機能 eGFR が60ml/min 未満では移植腎機能喪失または死亡のリスクが高い。総阻血時間9時間を超すと移植腎機能喪失または志望のリスクが高い。脳死下提供移植腎の長期予後を良好に保つためにはドナー因子の解析は重要である。

A. 研究目的

臓器移植法改正後の死体腎移植に占める脳死下提供の割合が増加してきた。わが国の心臓死後提供の移植腎で5%を超すprimary no functionが認められていたが、脳死下提供では大きく減少した。死体腎移植後の予後規定因子は3群に大別される。(1) 組織適合性、抗ドナー抗体の有無、免疫抑制療法の拒絶反応関連因子、(2) レシピエント因子として、年齢、原疾患、合併症など、(3) ドナー因子である。(1)(2)に関する研究成果は多く報告されているが、(3)ドナー因子に関する検討は不十分である。特に、わが国の脳死下提供移植腎に関するドナー因子の関与は検討されていない。脳死下提供移植腎の長期予後を良好に保つためにはドナー因子の解析が必要である。

B. 方法、

- わが国で行われた脳死下臓器提供例の第1例から185例までの腎移植例を対象として、日本臓器移植ネットワークに保存されている移植腎予後を反映するレシピエントデータとドナー因子を解析した。
- 移植腎の予後データとして、手術後透析療法離脱日、移植腎機能未発現の有無、移植後1年、3年、5年の生存の有無、生着の有無、腎機能（クレアチニン値、eGFR）、タンパク尿の有無と程度を抽出した。
- ドナー因子として、年齢、性別、BMI、CPAの有無、死

因、脳死後提供までの時間、TIT、入院時腎機能、提供直前腎機能、提供直前尿量、アドレナリン・ノルアドレナリン使用の有無、合併症の有無などを抽出した。

- 上記データを用い、移植腎予後を規定するドナー因子に関する推計学的有意差の有無を解析した。

C. 結果

- ドナー因子として60歳以上は移植腎機能喪失または死亡のリスクが高い傾向にあった。
- 入院時の腎機能 eGFR が60ml/min 未満では移植腎機能喪失または死亡のリスクが高い。
- 総阻血時間9時間を超すと移植腎機能喪失または志望のリスクが高い。

D. 考察

脳死下提供移植腎の予後を規定するドナー因子の解析を行ったが、移植腎機能喪失または死亡のリスクに大きな影響を与えるドナー因子は2件しか抽出できなかった。脳死下提供腎の生存・生着成績は極めて良好である。心臓死後提供移植腎にみられる primary no function は脳死下提供では起きてこない。脳死下提供の増加した2000年以降の免疫抑制療法下では、脳死下提供移植腎1年生着率は95%である。拒絶反応の出現率も15%以下に留まり、出現してもその重症度は軽い。短期間での移植腎機能喪失、移植腎機能低下（クレアチニン値上昇、タンバ

ク尿出現)につながる因子が少ない。さらに、今回解析した脳死下提供移植腎は185例と少ないため、推計学的に移植腎予後を規定するドナー因子を抽出することは困難であった。

E. 結論

脳死提供下腎移植は今後も増加すると考えられる。臓器提供数の絶対的不足状態にあるわが国では提供された移植腎長期予後を改善することは重要である。そのため

には、ドナー因子の解析を含め移植腎予後を規定する因子を明らかにし、医学的立場からドナー・レシピエントについての提言できることが大切である。そのためにも今回の研究を継続し症例数を増し、ドナー・レシピエント関係までを含めた研究とすることが必要である。

G. 研究発表

今回の研究結果については未報告である。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Fukushima N	History of marginal donor s in the world	Asano T Fukushima N Kenmochi T Matsuno N	Marginal Donor s: current and future status	Springer	Japan	2014	3-11
Fukushima N	Management of extended criteria donors	Asano T Fukushima N Kenmochi T Matsuno N	Marginal Donor s: current and future status	Springer	Japan	2014	15-25
Fukushima N	DCD for heart transplantation	Asano T Fukushima N Kenmochi T Matsuno N	Marginal Donor s: current and future status	Springer	Japan	2014	29-34
Fukushima N	ECD for heart transplantation	Asano T Fukushima N Kenmochi T Matsuno N	Marginal Donor s: current and future status	Springer	Japan	2014	35-47
Hoshikawa Y, Okada Y, Watanabe T, Kondo T	ECD for lung transplantation	Asano T Fukushima N Kenmochi T Matsuno N	Marginal Donor s: current and future status	Springer	Japan	2014	65-74
Date H	LD for lung transplantation	Asano T Fukushima N Kenmochi T Matsuno N	Marginal Donor s: current and future status	Springer	Japan	2014	75-83
Taniguchi M, Furukawa H	ECD for adult liver transplantation	Asano T Fukushima N Kenmochi T Matsuno N	Marginal Donor s: current and future status	Springer	Japan	2014	123-131
Kenmochi T, Asano T, Akutsu N, Ito T, Kusaka M, Hoshinaga K	DCD for kidney transplantation	Asano T Fukushima N Kenmochi T Matsuno N	Marginal Donor s: current and future status	Springer	Japan	2014	147-161
Ito T	DCD for pancreas transplantation	Asano T Fukushima N Kenmochi T Matsuno N	Marginal Donor s: current and future status	Springer	Japan	2014	209-214
Ito T	ECD for pancreas transplantation	Asano T Fukushima N Kenmochi T Matsuno N	Marginal Donor s: current and future status	Springer	Japan	2014	215-223

Kenmochi T, Asano T, Ito T	LD for pancreas transplantation	Asano T Fukushima N Kenmochi T Matsuno N	Marginal Donors: current and future status	Springe	Japan	2014	225-234
Kenmochi T, Asano T, Akutsu N, Ito T	DCD for islet transplantation	Asano T Fukushima N Kenmochi T Matsuno N	Marginal Donors: current and future status	Springe	Japan	2014	237-248
Kenmochi T, Asano T, Akutsu N, Ito T	ECD for islet transplantation	Asano T Fukushima N Kenmochi T Matsuno N	Marginal Donors: current and future status	Springe	Japan	2014	249-256
Ueno T	ECD for small intestine transplantation	Asano T Fukushima N Kenmochi T Matsuno N	Marginal Donors: current and future status	Springe	Japan	2014	259-266
Kenmochi T, Asano T, Akutsu N, Ito T	ECD for small intestine transplantation	Asano T Fukushima N Kenmochi T Matsuno N	Marginal Donors: current and future status	Springe	Japan	2014	269-282

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
内田浩一郎, 谷口雅彦, 今井浩二, 永生高広, 渡邊賢二, 宮本正之, 松坂俊, 鈴木和香子, <u>古川博之</u>	【肝移植-現状と展望】 欧米・アジアの移植の現状	臨床消化器内科	28 (9)	1217-1226	2013
<u>吉住朋晴</u> 、池上徹、二宮瑞樹、井口友宏、山下洋市、川中博文、池田哲夫、調憲、前原喜彦	肝移植の現況と今後の展望	医薬ジャーナル	49	79-84	2013
<u>吉住朋晴</u> 、池上徹、副島雄二、内山秀昭、二宮瑞樹、山下洋市、他	脳死肝臓移植増加に向けた九州臓器移植連携フォーラムの啓発活動：アンケート結果報告	臨床と研究	90	93-96	2013
<u>吉住朋晴</u> 、池上徹、播本憲史、赤星朋比古、調憲、前原喜彦	肝移植における脾臓摘出術	手術	67	1007-12	2013
河合隆史	“‘超臨場感’のデザインへ向けた人間中心アプローチ”	映像情報メディア学会誌	Vol. 67, No. 4	286-288	2013
相川 厚	【臓器移植の現況と今後の展望】 日本臓器移植ネットワークの現況と課題	医薬ジャーナル	49 巻 9 号	2175-2178	2013

工藤博典, 和田基, 佐々木英之, 佐藤智行, 風間理郎, 西功太郎, 田中祐, 中村恵美, 山木聡史, 仁尾正記.	小腸グラフトストーマ閉鎖の経験	小児外科	45 (7)	745-748	2013
近藤 丘	本邦の肺移植の現状	日本内科学会雑誌	102 (3)	558-564	2013
野田雅史, 岡田克典, 近藤丘	LAMにおける脳死肺移植の現状	呼吸器		236-241	2013
川本弘一, 伊藤壽記, 江口英利, 小林省吾, 秋田裕史, 濱 直樹, 和田浩志, 梅下浩司, 森 正樹, 土岐祐一郎, 永野浩昭	膵臓移植におけるマージナルドナーの可能性 大阪大学医学部付属病院における60歳以上の高齢ドナーを用いた膵臓移植の成績	今日の移植	26 (3)	219-223	2013
伊藤壽記	本邦膵臓移植症例登録報告 (2012) 日本膵・膵島移植研究会	移植	48 (6)	378-383	2013
吉住朋晴, 池上徹, 二宮瑞樹, 井口友宏, 山下洋市, 川中博文, 池田哲夫, 調憲, 前原喜彦	肝移植の現況と今後の展望	医薬ジャーナル	49	79-84	2013
吉住朋晴, 池上徹, 副島雄二, 内山秀昭, 二宮瑞樹, 山下洋市, 他	脳死肝臓移植増加に向けた九州臓器移植連携フォーラムの啓発活動: アンケート結果報告	臨床と研究	90	93- 96	2013