

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

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的確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的確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 例を超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