

Fig 1. The results of preliminary experiment of transportation of the bottle using an usual cooled delivery system (A) transported in winter and (B) in summer.

between 0 and 10°C during transportation, no data were available whether this temperature was actually maintained. Thus, we investigated the temperature management state under tissue transportation.

A preservation bottle packed in a cardboard box was transported using the so-called “cooled home delivery service” from our bank in (Osaka) to the JSBN in (Tokyo). The distance between the two cities is approximately 560 km. The temperature in the bottle was influenced by the ambient temperature; it was not maintained between 0 and

10°C as stated by the company (Fig 1). Therefore, we sought to transport a bottle using a newly developed container, the Medi Cube, which is cooled by dry ice throughout the transport (Fig 2A). The container is divided into two sections (Fig 2B): the first for the load and the second, for dry ice. Cold air is supplied from the second to the first section by a fan turning automatically as needed. Required electric power is provided by a battery. In the present study, we investigated whether the newly developed Medi Cube container maintained the temperature of the

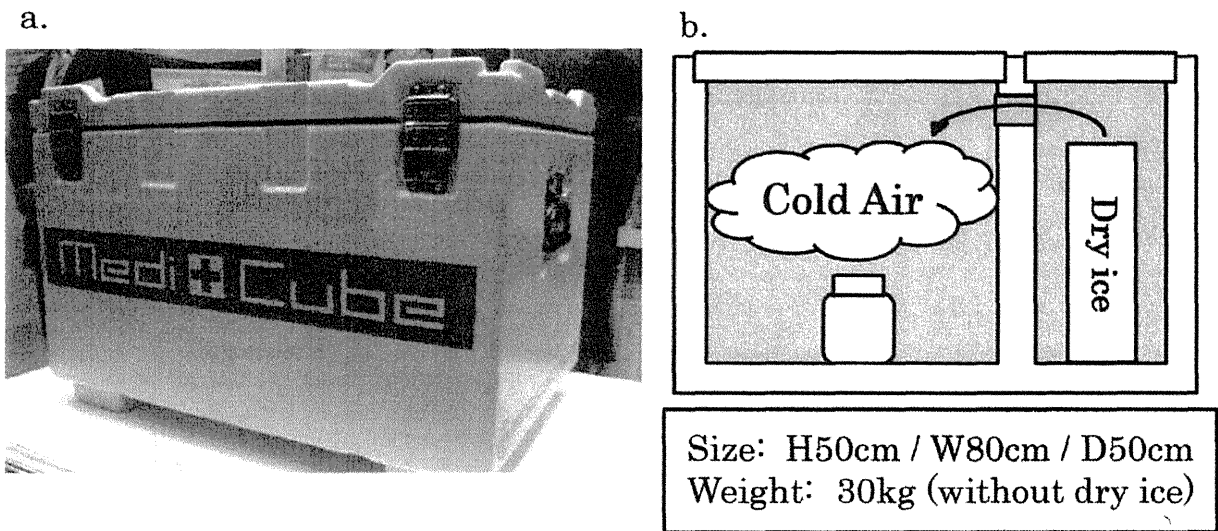


Fig 2. A “Medi Cube” container. (A) The container and (B) a sectional view of the container.

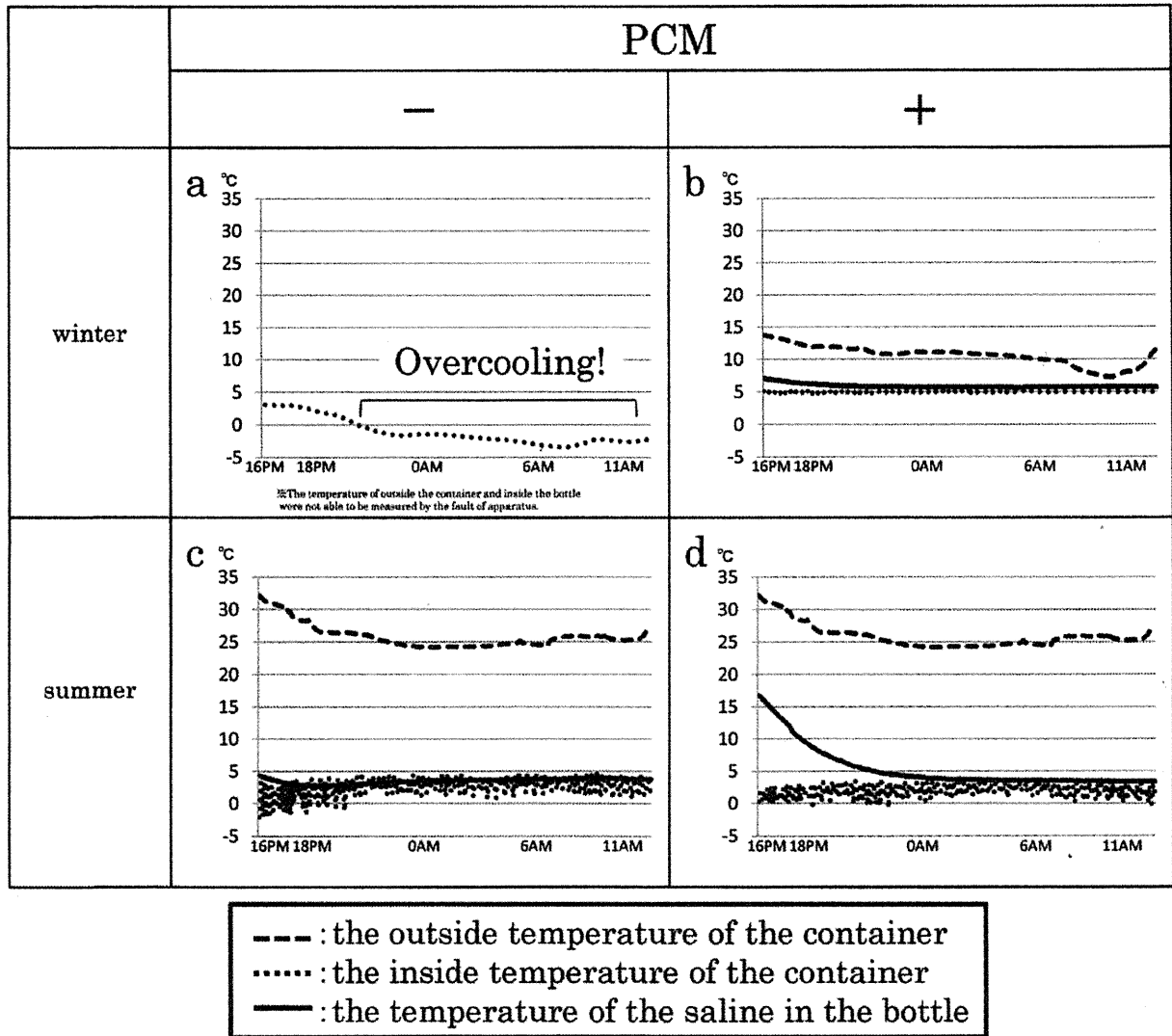


Fig 3. The outside and inside temperatures of the “Medi Cube” container and the temperature of the saline in the bottle during overnight transportation in winter (A) and summer (B) without phase change materials (PCM) and those (C) and (D) with PCM.

skin grafts at between 0 and 4°C to transport them safely from Osaka to Tokyo.

MATERIALS AND METHODS

Four bottles with a capacity of 300 mL containing 150 mL of saline in a Medi Cube container were transported from Osaka to the JSBN in Tokyo between 4 PM and 10 AM by a commercial cooled home delivery service. Two bottles were transported in a Medi Cube container in winter and two in summer. Another two bottles were transported in a Medi Cube with phase change materials (PCMs) to avoid overcooling of loads in winter and summer.

The terminal of a recorded type thermometer was inserted in the saline in the bottle. Simultaneously, a recording thermometer was attached inside and outside the Medi Cube. To trace the location of the Medi Cube during transportation, a ground positioning system was also packed in the container.

RESULTS

During winter transportation, the inside of the Medi Cube was overcooled to freezing temperature (Fig 3A). The preservation solution in the bottle might freeze at that time. When PCM was packed with a bottle, the inside temperature of Medi Cube was maintained at approximately 5°C without overcooling, and the temperature of the saline in the bottle was maintained at approximately 6°C throughout the transport period, even in winter (Fig 3B).

Even during summer, the inside temperature of a Medi Cube temporarily was below freezing however, the temperature of the saline in the preservation bottle was maintained at between 3 and 4°C (Fig 3C). When PCM was packed in a Medi Cube with a bottle during summer transportation,

the inside of the Medi Cube was maintained at approximately 5°C without overcooling, and the temperature of the saline in the preservation bottle, at approximately 6°C throughout the transport (Fig 3D).

DISCUSSION

From our preliminary study, conventional tissue conveyance did not maintain the temperature inside and outside of the container at approximately 5°C. Therefore, it is not safe for human tissue to be transported using the usual delivery system. We need to develop a safe, cost-effective transport system for human tissue.

We sought to use a special delivery system, a Medi Cube, to maintain the temperature of the load at approximately 5°C. However, as shown in the present study, the inside temperature of the container overcooled to freezing temperature during winter and even during summer. Therefore,

we examined a safe, cost-effective method to prevent overcooling during transportation using a special material PCM, to prevent overcooling. In the present study, PCM maintained the temperature of the saline in the bottle at approximately 5°C throughout the transportation period during both winter and summer. Moreover, there are also data that the Medi Cube continued cooling for 72 hours (data not shown).

In conclusion, a Medi Cube container with PCM provided safe, easy, and cost-effective overnight transportation of skin grafts.

REFERENCE

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* 42:190, 2010



Modification of the Education System for Organ Procurement Coordinators in Japan After the Revision of the Japanese Organ Transplantation Act

S. Konaka, O. Kato, J. Ashikari, and N. Fukushima

ABSTRACT

Background. From October 1997 to July 2010, only 86 brain-dead (BD) organ donations were obtained and no organs were retrieved from children under 15 years of age because of the strict Japan Organ Transplantation Act. The Act was revised on July 17, 2010, allowing organs to be donated after BD with family consent.

Objective. To manage the increased donations after the revision, the Japan Organ Transplant Network (JOT) employed 10 organ procurement coordinators (OPCs) and modified its education systems. We retrospectively reviewed the modified education programs to evaluate whether they were effective and whether the processes of organ donation were promptly performed after the revision of the Act.

Methods. The modifications of education program were: changing OPC to guideline manuals to correspond to the revised Transplant Act; OPCs were taught the new organ procurement system; and a special education program was provided for the 10 newcomers for 2 months.

Results. After 12 months of the revision, 58 BD organ donations were accomplished, whereas they had averaged 6.6 in a year before the revision. Two pediatric BD organ donations were accomplished without problem. One priority organ donation to a relative was performed uneventfully. After applying the modified education program, skilled JOT OPCs and leader JOT OPCs increased.

Conclusions. To manage increased organ donations after the revision of the Act, the educational system was modified and 58 brain dead organ donations were performed safely.

Only 86 brain-dead organ donations had been performed since the Japanese Organ Transplant Law was issued in October 1997, because only persons who had written consent for the procedure could donate their organs after brain death. Moreover, no children under 15 years of age were allowed to donate their organs, because a written living consent of children younger than 15 years of age was not valid. For this reason, donations after cardiac death (DCD) had comprised >90% of cadaver organ donations in Japan. The Japanese Organ Transplantation Act was revised on July 17, 2010.¹ In this law, organs could be donated after brain death with consent from the family if the subject had not denied organ donation.

There were 72 organ procurement coordinators (OPCs) in Japan, including 21 OPCs belonging to the Japan Organ Transplant Network (JOT) and the others to each administrative prefecture. The Department of Coordinators in the

JOT plays the main role to educate these OPCs. JOT wrote manuals of standard roles and procedures for OPCs during organ procurement from a brain-dead donor and a donor after cardiac death. With this Act, we expected a 4- or 5-fold increase in brain-dead organ donation.

To manage increased the organ donations after the revision of the Act, JOT employed 10 OPCs and modified the educational systems. In the present study, modified education pro-

From the Japan Organ Transplant Network (S.K., O.K., J.A.) and Department of Therapeutics for End-Stage Organ Dysfunction (N.F.), Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.

Address reprint requests to Norihide Fukushima, MD, Department of Therapeutics for End-Stage Organ Dysfunction, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-15 Yamada-oka, Suita, Osaka, Japan 565-0871. E-mail: nori@tesod.med.osaka-u.ac.jp

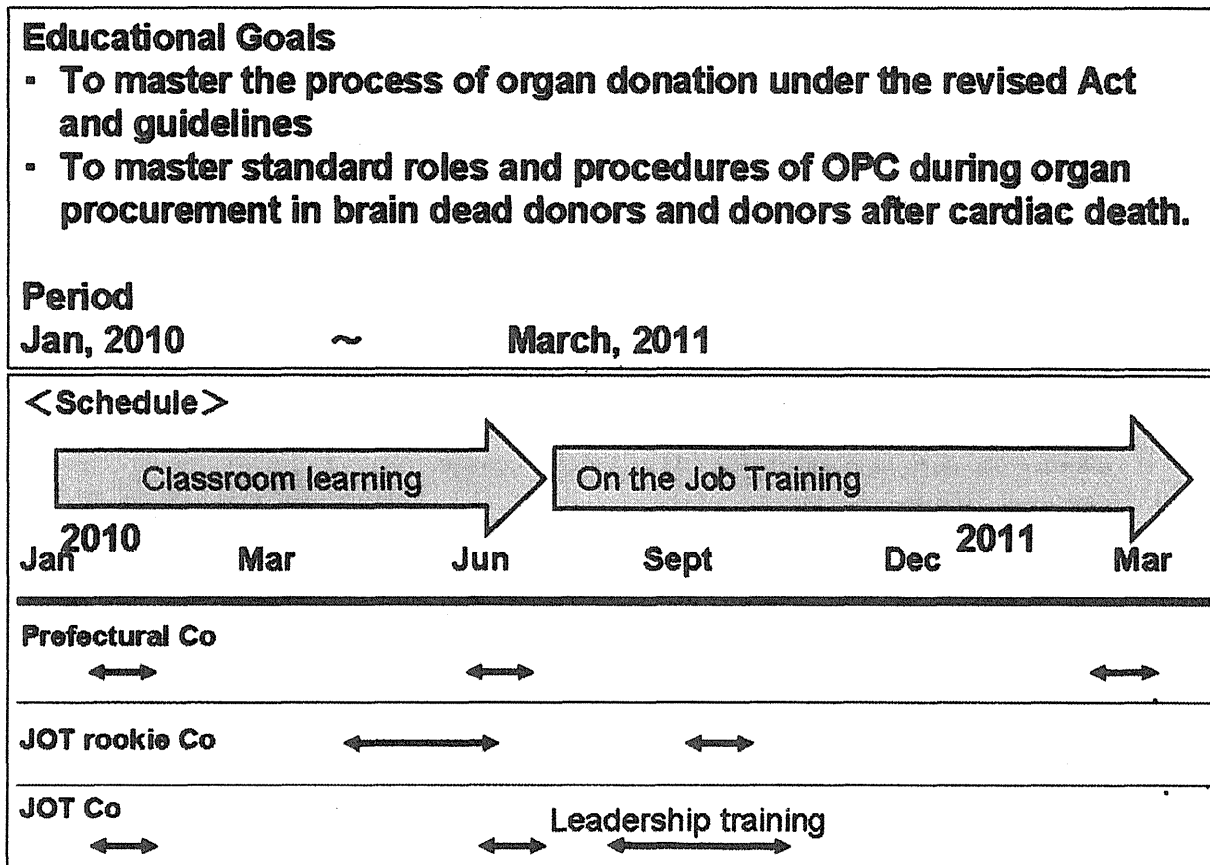


Fig 1. Education schedule for organ procurement coordinators.

grams to OPCs were retrospectively reviewed to evaluate whether they were effective to educate OPCs and whether the processes of organ donation were promptly performed after the revision of the Act.

Table 1. Education for Prefectural Organ Procurement Coordinators (OPCs)

1st classroom lecture
● Process of brain-dead organ donation (initial action, family consent, donor evaluation, etc)
● Standard process of priority organ donation to relatives
● Case studies (brain-dead donation)
2nd classroom lecture
● Process and roles of OPC in brain-dead organ donation under the revised Act
● Process and roles of OPC in pediatric organ donation
● Information disclosure to media
● Family consent at brain-dead donation
3rd classroom lecture
● Current status of brain-dead donation in Japan, with case studies
● How to proceed with pediatric organ donation
● Family care during and after donation
● Family consent at brain-dead donation

METHODS

Modifications of the education program included: first, the OPC guideline manuals corresponding to the revised Transplant Act were changed; second, all OPCs were taught the new system to deal with the revised Transplant Act; and third, special education programs for 2 months were provided for the 10 newcomers. The

Table 2. Education for Rookie Japan Organ Transplant Network (JOT) Organ Procurement Coordinators (OPCs)

1st classroom lecture: 2 months
● Overview of transplantation medicine
● Organ Transplant Act (previous vs revised)
● History of organ transplantation
● What is JOT and the JOT System
● The roles and tasks of OPCs
● Tasks of OPCs at organ donation (brain-dead and after cardiac death)
● Organ transplantation (heart, lung, liver, pancreas, and kidney)
● Therapies for organ failure
● Role plays of tasks of OPCs at organ donation
2nd classroom lecture
● Process and roles of OPCs at brain-dead organ donation under the revised Act
● Donor evaluation and management
● Family consent at brain-dead donation

Table 3. Education for Already Hired Japan Organ Transplant Network Organ Procurement Coordinators (OPC)s

Advanced classroom lectures

- Brain-dead organ donation under the revised Act
- Pediatric organ donation
 - Pediatric emergency room, care of pediatric family, pediatric organ procurement
- Simulation of family consent
 - How to deny any refusal of the person for organ donation
 - How to deny child abuse
 - How to confirm consent of pediatric family
 - How to confirm consent of priority organ donation to relatives

Leadership training

- How to supervise family consent and care
- Coordination of organ procurement surgery
- How to control an OPC team at brain-dead and after-cardiac-death donation

practical training in each donor case by elder OPCs was also effective for newcomers.

Educational goals were to master the process of organ donation under the revised Act and guidelines, as well as the standard roles and procedures of OPCs during organ procurement from brain-dead and after-cardiac-death donors. The education schedule of each category of OPC is shown in Fig 1.

Educational classroom programs of prefecture OPCs and rookie JOT OPCs are presented in Tables 1 and 2. Regarding non-rookie JOT OPCs, a different educational program was applied, as presented in Table 3. After classroom education, we performed on the job training.

RESULTS

At 12 months after the revision, 58 brain-dead organ donations were performed, whereas only 6.6 had been achieved annually before the revision. Moreover 5.5 organs were transplanted per donor (OTPD), which was almost 2-fold greater than that in other developed countries. Two pediatric brain-dead organ donations were done without problem. One priority organ DCD to relatives was performed uneventfully.

After applying the modified education program, skilled JOT OPCs, who could perform all processes of brain-dead organ donation, increased in number. Moreover, there was an increase in leader JOT OPCs, who could manage a team of OPCs during brain-dead organ donation (Fig 2).

DISCUSSION

By modifying the educational programs of OPCs, skilled OPCs increased in number. In addition to brain-dead organ

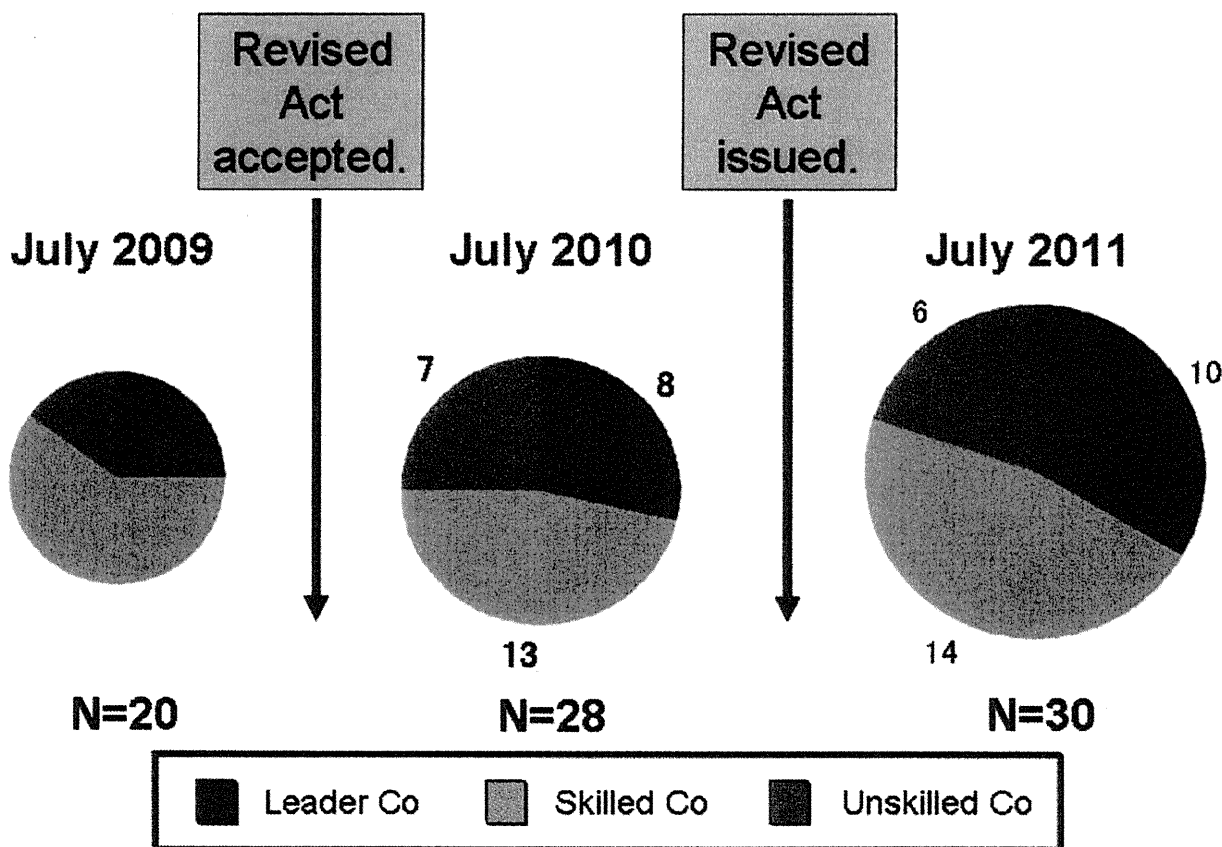


Fig 2. Changes in proportion of OPC skill.

donations in a year increasing from 6.6 to 58, the necessary processes were performed promptly, even in pediatric cases and priority relatives cases.

Because organs can be donated after brain death with consent from their family by the new Act, it is more important for OPCs to identify whether the family really wants to donate the organs. Because the donor shortage has been severe in Japan, special strategies have been established to maximize organ availability.² Therefore, education in organ evaluation and donor management are important. We need to continuously modify the education program. A new textbook for OPCs will be published soon by members of the JOT as well as transplantation and emergency surgeons.

In the future, OPCs will be divided into special categories, such as: donor family OPC to obtain informed consent for organ donation and to care for donor families until the donor leaves the donor hospital; a donor management OPC to evaluate donor organs and manage the donor until procurement surgery; and an operation room OPC to

manage the organ procurement surgery. Therefore, we need to develop special education programs for each category in the near future.

In summary, to manage the increased organ donations after the Act, we modified the education system. A total of 58 brain dead organ donations were performed safely, whereas the average annual number of brain dead organ donations had been only 6.6 before the revision. OPCs will be divided into special categories, such as family care, donor management, and operation room. Therefore, we need to develop special education programs for each category in the near future.

REFERENCES

1. Aita K: New organ transplant policies in Japan, including the family-oriented priority donation clause. *Transplantation* 91:489, 2011
2. Fukushima N, Ono M, Nakatani T, et al: Strategies for maximizing heart and lung transplant opportunities in Japan. *Transplant Proc* 41:273, 2009



A Potent Anti-angiogenic Factor, Vasohibin-1, Ameliorates Experimental Bronchiolitis Obliterans

T. Watanabe, Y. Okada, Y. Hoshikawa, S. Eba, H. Notsuda, Y. Watanabe, H. Ohishi, Y. Sato, and T. Kondo

ABSTRACT

Background. Bronchiolitis obliterans (BO) is a major cause of morbidity and mortality after lung transplantation. BO is pathologically characterized by neovascularized fibro-obliteration of the allograft airway. A recent study has shown that aberrant angiogenesis during fibro-obliteration contributes to the pathogenesis of BO. Vasohibin-1 (VASH1) has been isolated as a vascular endothelial growth factor-inducible gene in endothelial cells (ECs) that inhibits migration and proliferation of ECs and exhibits anti-angiogenic activity *in vivo*.

Purpose. This study examines whether VASH1 inhibits fibro-obliteration of the allograft in a murine intrapulmonary tracheal transplantation model.

Method. Tracheal allografts of BALB/c mouse were transplanted into the left lung of recipient C57BL/6J mouse. We performed gene transfer to the recipient lungs using an adenovirus vector encoding human VASH1 (Ad-VASH1) or beta-galactosidase (Ad-LacZ) as the control. Tracheal allografts were harvested and pathological on days 21 and 28.

Result. Ad-VASH1 treatment reduced the vascular area on day 21 (4.6% versus 13.0%, $P = .037$) and day 28 (5.4% versus 13.4%, $P = .022$) compared with the control group. This was accompanied by significantly inhibited luminal obliteration of the tracheal allografts in the animals transferred with Ad-VASH1 compared with the control (69% versus 93%, $P = .028$) on day 21. We were not able to observe this effect on day 28 (92% versus 97%, $P = .48$).

Conclusion. Transgene expression of VASH1 in the recipient lung significantly attenuated luminal obliteration of the tracheal allograft; this was associated with significantly reduced aberrant angiogenesis in the fibro-obliterative tissue in a murine model intrapulmonary tracheal transplantation.

BRONCHIOLITIS obliterans (BO) is a major obstacle to the long-term survival of lung transplant recipients. The clinical manifestation of BO, bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), develops in 50% of all lung transplant recipients and accounts for 30% of recipient death at 5 years after transplantation.¹ Although the mechanisms involved in the etiology of BO are not fully understood, it is generally accepted that it develops as a result of persistent immunological and inflammatory insults to the allograft airways that cause epithelial injury, granulation tissue formation, and, ultimately, fibro-obliteration of the airways.

Angiogenesis is the formation of new blood vessels; it plays a central role in the progression of various chronic inflammatory diseases including diabetic retinopathy, rheu-

From the Department of Thoracic Surgery (T.W., Y.O., Y.H., S.E., H.N., H.O., T.K.), and the Department of Vascular biology (T.W., Y.S.), Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan.

Address reprint requests to Yoshinori Okada, Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, Japan, 980-8575. E-mail: yokada@idac.tohoku.ac.jp

© 2012 by Elsevier Inc. All rights reserved.
360 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710

0041-1345/see front matter
doi:10.1016/j.transproceed.2012.02.022

Transplantation Proceedings, 44, 1155–1157 (2012)

1155

matoid arthritis, and pulmonary fibrosis.² These diseases are characterized by chronic inflammation and fibroproliferation associated with marked vascular remodeling. Although a number of studies have focused on angiogenesis in the development of these chronic inflammatory diseases, little attention has been paid to the role of angiogenesis in the process of BO. Recently, Belperio et al showed that the CXC chemokine receptor 2/CXC chemokine receptor 2 ligand biological axis is responsible for aberrant angiogenesis and supports the fibroproliferative process in human BOS and in a murine model of BO.³ This study proposes a novel therapeutic strategy designed to attenuate vascular remodeling to prevent BO after lung transplantation. No other studies focusing on modulation of vascular remodeling, however, have been reported in preventing or treating BO.

Vasohibin-1 (VASH1) has been isolated as a vascular endothelial growth factor-inducible gene from endothelial cells (ECs). VASH1 inhibits migration and proliferation of ECs in culture and exhibits a potent anti-angiogenic activity in vivo.^{4,5} We hypothesized that VASH1 may inhibit aberrant angiogenesis that supports the process of fibroproliferation observed in BO. The purpose of the present study is to examine whether VASH1 inhibits fibro-obliteration of the tracheal allografts in an experimental murine model of BO.

MATERIALS AND METHOD

Animals

Pathogen-free, 6- to 7-weeks-old male BALB/c (H2-d) and C57BL/6 (H-2b) mice were commercially obtained from Charles River Laboratories Japan, Inc (Yokohama, Japan) and housed and used in accordance with the rules of the Institutional Animal Care and Use Committee.

Adenovirus Vectors

A replication-defective adenovirus vector encoding human VASH1 gene (Ad-VASH1) and beta-galactosidase gene (Ad-LacZ) used as the control were prepared as previously described.⁶ Briefly, plaque-purified adenoviruses were propagated in HEK293 cells. The viral lysates were purified and concentrated through two cycles of cesium chloride step gradients.

Experimental Design

Intrapulmonary tracheal transplantation was performed as previously described.⁷ BALB/c tracheas were transplanted into the left lung parenchyma of the C57BL/6J mice. Ad-VASH1 or Ad-LacZ adjusted to 1.0×10^9 plaque forming units per 75 μ L was intratracheally administered to the recipient mice on days 6, 13, and 20 posttransplantation. Our preliminary studies using a reporter gene showed the feasible gene transfer to the both lungs with this procedure. Human VASH1 messenger RNA was readily detectable in the recipient left lung transferred with Ad-VASH1 and harvested on day 21 posttransplantation and not in the lung transferred with Ad-LacZ (data not shown). Mice were sacrificed and the left lungs bearing allografts harvested on days 21 ($n = 10$, 8) and 28 ($n = 5$, 4) posttransplantation.

Histology and Immunohistochemistry

The removed lungs were immediately fixed in 4% paraformaldehyde. After 24 hours of fixation, they were embedded in paraffin, sectioned, and stained with hematoxylin and eosin. To examine the intensity of angiogenesis, immunohistochemical staining for CD31 was performed. Sections were deparaffinized and incubated for 5 minutes at 120°C. Primary antibody reactions were performed using an anti-CD31 antibody (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, Calif, United States) with a dilution of 1:600 overnight at 4°C. Antibody depositions were visualized using diaminobenzidine. Nuclei were counterstained with hematoxylin.

Measurement of Luminal Obliteration and Vascular Area of the Tracheal Allografts

Histological sections of the allografts were photographed at an original magnification of $\times 10$ with an all-in-one microscope with a computer (BZ9000, Keyence, Tokyo, Japan). The percentage of luminal obliteration in the tracheal allografts was calculated using the analysis software provided by Keyence as previously described.⁸ Vascular area as shown by the sum total of the lumina surrounded by CD31-positive ECs in the fibroproliferative tissue was also calculated as previously described.⁹ Vascular area was normalized by area of fibro-obliteration.

Statistical Analyses

Data were expressed as the mean \pm SE. The significance of the difference between the groups was determined by Student *t* test. All statistical analyses were performed using GraphPad PRISM (GraphPad Software Inc, San Diego, Calif, United States). Values of $P \leq .05$ were considered to be significant.

RESULTS

Effect of Ad-VASH1 Gene Transfer on Luminal Obliteration and Vascular Area of the Tracheal Allografts

On day 21 posttransplantation, the lumen of the tracheal allografts in the lung expressing LacZ was almost completely obstructed, whereas the lumen of the most of allografts in the lung expressing VASH1 was partially opened. Luminal obliteration of the tracheal allograft was significantly attenuated in the animals transferred with Ad-VASH1 compared with the controls transferred with Ad-LacZ (69% versus 93%, $P = .0276$; Fig 1). Vascular area in the fibroproliferative tissue was also significantly reduced in allografts in the animals transferred with Ad-VASH1 compared with those with Ad-LacZ (4.6% versus 13.0%, $P = .037$; Fig 2).

On day 28 posttransplantation, luminal obliteration of the tracheal allograft was almost similar in the both groups with no statistically significant difference between the groups (92% versus 97%, $P = .48$). Vascular area in the fibroproliferative tissue was still significantly reduced in the allografts in the animals transferred with Ad-VASH1 compared with those with Ad-LacZ (5.4% versus 13.4%, $P = .022$).

DISCUSSION

A novel model for posttransplantation obliterative airway disease in which the trachea is transplanted into the lung

parenchyma was introduced by Andre et al in 2005.¹⁰ In this model, the blood supply to the tracheal graft derives from the pulmonary circulation. This model is valuable for studying the mechanisms of fibrous obliteration of the transplanted airway in the relevant local environment of the lung and also makes it possible to study pulmonary-targeted therapies with transvascular and trans-airway routes.

The present study showed that transgene expression of VASH1 in the recipient lung significantly attenuated luminal obliteration of the tracheal allograft and this was associated with significantly reduced aberrant angiogenesis in the fibro-obliterative tissue when allografts were examined on day 21 posttransplantation. This finding primarily supports the hypothesis that vascular remodeling due to aberrant angiogenesis during fibro-obliteration of the allograft airway contributes at least in part to the pathogenesis of fibro-obliterative airway disease, as seen in other chronic inflammatory diseases. The vascular remodeling of the tracheal allograft was also inhibited by VASH1 when the allograft was harvested on day 28 posttransplantation, whereas luminal obliteration was not significantly ameliorated. This may be due to the nature of transient transgene expression of target protein with this gene delivery system that may not express sufficient amount of the target protein in the late phase after gene transfer. Another possibility is that the result reflects the limitation of the effect of anti-angiogenic approaches in preventing BO. Further studies are desirable to more clearly understand the role of angiogenesis in the pathogenesis of BO and also the effect of antiangiogenic therapy on preventing BO.

In conclusion, transgene expression of a potent anti-angiogenic substance (VASH1), in the recipient lung sig-

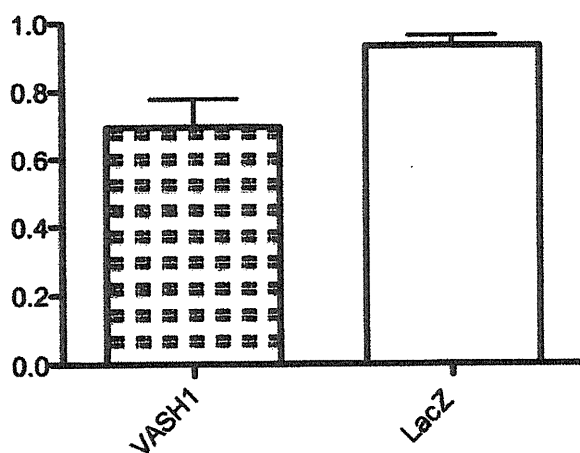


Fig 1. Luminal obliteration was significantly attenuated by VASH1 in the allografts harvested on day21 post-transplant (93% versus 69%, $P = .0276$).

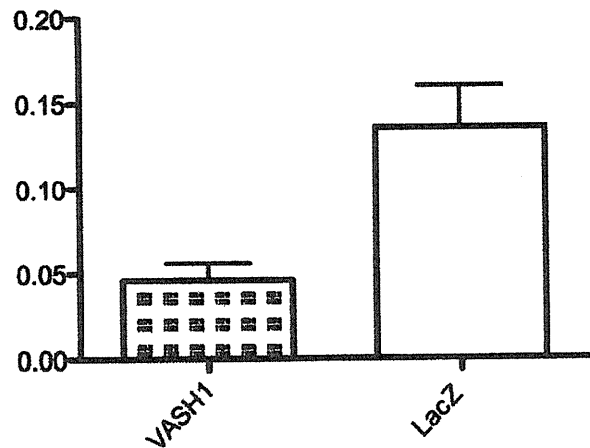


Fig 2. Vash1 treatment reduced vascular area in the allografts on day 21 posttransplant (13.0% versus 4.6%, $P = .037$).

nificantly attenuated luminal obliteration of the tracheal allograft and this was associated with significantly reduced aberrant angiogenesis in the fibro-obliterative tissue in a murine model of intrapulmonary tracheal transplantation. Therapeutic potential of anti-angiogenic agents targeting BO merits further investigations.

REFERENCES

- Christie JD, Edwards LB, Aurora P, et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report—2008. *J Heart Lung Transplant* 27:957, 2008
- Sivakumar B, Harry LE, Paleolog EM: Modulating angiogenesis: more vs. less. *JAMA* 292:972, 2004
- Belperio JA, Keane MP, Burdick MD, et al: Role of CXCR2/CXCR2 ligands in vascular remodeling during bronchiolitis obliterans syndrome. *J Clin Invest* 115:1150, 2005
- Watanabe K, Hasegawa Y, Yamashita H, et al: Vasohibin as an endothelium-derived negative feedback regulator of angiogenesis. *J Clin Invest* 114:898, 2004
- Heishi T, Hosaka T, Suzuki Y, et al: Endogenous angiogenesis inhibitor vasohibin1 exhibits broad-spectrum antilymphangiogenic activity and suppresses lymph node metastasis. *Am J Pathol* 176:1950, 2010
- Hosaka T, Kimura H, Heishi T, et al: Vasohibin-1 expression in endothelium of tumor blood vessels regulates angiogenesis. *Am J Pathol* 175:430, 2009
- Hirayama S, Sato M, Liu M, et al: Local long-term expression of lentivirally delivered IL-10 in the lung attenuates obliteration of intrapulmonary allograft airways. *Hum Gene Ther* 22:1453, 2011
- Lau CL, Zhao Y, Kron IL, et al: The role of adenosine A2A receptor signaling in bronchiolitis obliterans. *Ann Thorac Surg* 88:1071, 2009
- Kimura H, Miyashita H, Suzuki Y, et al: Distinctive localization and opposed roles of vasohibin-1 and vasohibin-2 in the regulation of angiogenesis. *Blood* 113:4810, 2009
- Dutly AE, Andrade CF, Verkaik R, et al: A novel model for post-transplant obliterative airway disease reveals angiogenesis from the pulmonary circulation. *Am J Transplant* 5:248, 2005

肺移植における倫理的課題

東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野

岡田克典, 近藤 丘

はじめに

臨床肺移植における最初の長期生存例となった58歳の特発性肺線維症の男性に対する右片肺移植は、1983年にToronto Lung Transplant Groupによって施行された¹⁾。以後、肺移植は世界各国へ急速に普及し、今日では年間約3,000例の肺移植手術が行われている²⁾。本邦においても、1998年の最初の生体肺葉移植、2000年の最初の脳死肺移植以来、肺移植手術数は年々増加傾向にある³⁾。1997年10月に施行された臓器移植法の下では、脳死下の臓器提供には本人の書面による意志表示が必要であり、提供は15歳以上に限られていたが、2010年7月より改正臓器移植法が施行され、すべての年齢で家族の承諾の下に脳死下臓器提供が可能となった。これにより、脳死下の臓器提供数は、改正臓器移植法施行前の1年間で5例であったものが、施行後の1年間では54例と飛躍的に増加した⁴⁾。脳死臓器移植が、改正法施行に伴いより一般的な医療となりつつある今日、臓器移植にまつわる倫理的課題について再度考察しておくことは重要であると思われる。

臓器移植における倫理的原則として確立しているものは、確実な脳死判定、臓器売買および受刑者からの移植の禁止、レシピエントに対する十分なインフォームドコンセント、生体肺移植よりも死体肺移植が優先されるべきであること、生体臓器移植における臓器提供の自由意志の尊重、生体移植におけるドナー保護などである。また、2008年5月のイスタンブール宣言では、移植ツーリズム（臓器取引や移植商業主義の要素が含まれる渡航移植、あるいは渡航先国民の移植医療の機会を減少させるような渡航移植）が禁止される

べきであることが明記された⁵⁾。本稿では、臓器移植にかかわる倫理的課題のうち、特に肺移植において重要と思われる以下の課題、すなわち、①生体肺葉移植におけるドナー保護、②脳死ドナー肺の分配ルール、③心停止下（donation-after cardiac death：DCD）ドナーからの肺移植に焦点をあてて考察する。

生体肺葉移植におけるドナー保護

1. 術式に関連する問題

生体肺葉移植の基本術式は、2名のドナーから左右の下葉を一葉ずつ摘除してレシピエントの両側胸郭内へ移植するものである。肺動静脈分枝の解剖学的な理由でやむを得ず中葉を犠牲にするケースがあることは報告されているが⁶⁾、1名のドナーから1肺葉以上を切除しないのが原則であり、一側肺移植は行われていない。これは、一側肺摘除術の危険性が肺葉切除に比べ高く、肺機能の喪失もより大きくなるためである。日本胸部外科学会の2009年の全国学術調査結果によると、肺葉切除術における30日死亡は0.4%であったのに対し、肺摘除術においては3.6%であり⁷⁾、肺摘除術は肺葉切除術に比べより大きな危険性を伴う。一方、肺葉切除に伴う換気量の低下は努力性肺活量（FVC）で15-20%、一秒量（FEV 1.0）で約15%とされているが⁸⁾、一側肺摘除に伴う低下はFVCで30%、FEV 1.0で40%に上る⁹⁾。一側肺摘除術は、肺癌などで本人の救命を目的に行われる場合には妥当な術式と考えられているが、他者を救命するためのドナー手術としては危険性と肺機能喪失の程度が倫理的に許容される範囲を越えていると考えられている。

一方、生体肺葉移植は通常2名のドナーを必要とする術式であることから、この点に関連して特別な倫理

的配慮が必要である。どの生体臓器移植においても、臓器提供が家族愛や愛他主義に基づいたドナーの自発的な自由意志によるものであり、レシピエント本人や他の親族による心理的な強制によるものでないことを確認することが重要であるが、ドナーが2名必要な生体肺葉移植においては、提供に積極的なドナー候補者が、他の候補者に提供を強要することがないように配慮することに特に注意を要する。主治医は精神科医など第三者の協力を得て、臓器提供の意志がこのような強制によるものでないことを十分に評価する必要がある。

2. 脳死肺移植との関係

日本移植学会の生体部分肺移植ガイドライン³⁾(表1)によるレシピエント適応基準は、①肺・心肺移植関連学会協議会の定める脳死肺移植の適応を満たすこと、②原因疾患と全身状態を鑑みて脳死肺移植を受けられる可能性がほとんどないと判断されること、となっている。日本移植学会倫理指針⁴⁾に記載されている通り、臓器移植の本来の形態は死体からの移植であ

り、健常であるドナーに侵襲を及ぼす生体移植は望ましいものではない。脳死下臓器提供のコンセンサス形成が欧米に比べて遅れた本邦においては生体臓器移植が独自の発展を遂げた経緯があるが、病状が比較的安定している成人肺移植候補者に対しては、まず脳死肺移植登録が行われるべきであろう。本邦における肺移植適応疾患をみると⁵⁾、脳死片肺移植では肺リンパ管筋腫症、脳死両側肺移植では特発性肺動脈性肺高血圧症が、それぞれ全移植数の約半数を占めている。これに対し、生体肺移植の適応疾患では、特発性肺動脈性肺高血圧症、特発性間質性肺炎、閉塞性細気管支炎がそれぞれ全移植数の20-25%程度を占める。血管拡張療法不応性の特発性肺動脈性肺高血圧症、特発性間質性肺炎、閉塞性細気管支炎は、肺移植適応疾患の中でも待機中の予後が特に不良な疾患群であり、脳死肺移植待機が困難な症例に対して生体肺移植が行われていることを反映していると思われる。

なお、世界的には脳死肺移植が年間約3,000例行われているのに対し、生体肺葉移植施行例は年間数十例程度と推測される。UNOSのデータによると、米国に

表1 生体部分肺移植ガイドライン

I. レシピエント適応基準

1. 肺・心肺移植関連学会協議会の定める脳死肺移植の適応を満たすこと
2. 原因疾患と全身状態を鑑みて脳死肺移植を受けられる可能性がほとんどないと判断されること

適応疾患:

肺動脈性肺高血圧症、肺静脈狭窄症、肺毛細血管腫症、特発性間質性肺炎、肺気腫、気管支拡張症、肺サルコイドーシス、肺リンパ管筋腫症、アイゼンメンジャー症候群、その他の間質性肺炎、閉塞性細気管支炎、じん肺、肺好酸球性肉芽腫症、びまん性汎細気管支炎、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、多発性肺動静脈瘻、 α 1アンチトリプシン欠損型肺気腫、嚢胞性線維症、肺嚢胞症、慢性過敏性肺臓炎、その他肺・心肺移植関連学会協議会で承認する進行性肺疾患

II. ドナー適応基準

1. 「日本移植学会倫理指針」で定める範囲内の親族。
2. 「日本移植学会倫理指針」で定める範囲の年齢であること
3. レシピエントと血液型が適合すること
4. 肺機能が正常であること
5. 全身性の活動性感染症がないこと
6. 悪性腫瘍がないこと(治癒したと考えられるものは支障ない)
7. 提供手術に関連する死亡率を増すような合併症がないこと

III. 生体肺移植の移植実施施設基準

1. 脳死肺移植の実施施設であること
2. 施設内の倫理委員会で生体肺移植実施の承認を受けていること
3. 厚生労働省「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針(ガイドライン)、世界保健機関「ヒト臓器移植に関する指針」、国際移植学会倫理指針、日本移植学会倫理指針、日本移植学会「生体肺移植ガイドライン」を遵守していること。

(文献5より引用)

における生体肺葉移植は、1990年代後半から2000年代前半にかけて50例程度行われていたのをピークに減少し、最近ではほとんど行われなくなっている。

3. ドナーのフォローアップ

これまで生体肺葉移植ドナー手術における死亡例は報告されていないが、南カリフォルニア大学での生体ドナー手術では、3.6%の術中合併症（右中葉切除、右中葉の再移植、輸血を必要とする出血、難治性上室性頻拍）と、15%の術後合併症（遷延性気漏、心膜炎、不整脈、肺血栓塞栓症など）がみられ、3.2%のドナーにおいて再手術が行われたと報告されている⁹⁾。2006年のVancouver Forumでは、生体臓器移植ドナーの術後早期のフォローアップはもとより、1~3年に及ぶ長期フォローアップを推奨しており、これが可能なように医療保険制度も整えられるべきとしている¹⁰⁾。本邦においては、生体肺葉移植ドナーの術後経過観察の保険適用について、その期間の制限に関して明文化されたものはない。当施設では、通常1年間、定期的なレントゲン写真、肺機能検査などで経過観察し、この間の診療費は保険適用（レシピエントと一括請求）となっている。

脳死ドナー肺の分配ルール

脳死肺移植におけるドナー臓器分配は、諸外国でも本邦でも原則的にレシピエントの待機期間に基いて行われてきた。すなわち、脳死ドナーが出現した時点で、血液型と体格がマッチするレシピエントの中から、肺移植登録の順番でレシピエントを選択するシステムである。しかし、肺移植適応疾患の中でも特に予後の厳しい疾患と比較的進行が緩徐な疾患があり、また同一疾患でも肺移植待機患者の病状の進行程度にはある程度の幅がある。したがって、単純に登録順に移植を行っていくことが臓器分配ルールとして適切かどうか以前より議論されてきた。この問題に対応するために、米国では2005年にlung allocation score (LAS) が導入された。LASは、肺移植候補者の待機期間中の死亡リスクと、移植後1年間の生存の可能性を多変量モデルを用いて算出する方法で、肺移植候補者は0から100のスコアを与えられ、ドナー出現時スコアが高い順に移植の機会を得ることができる。LASの導入によって、早期に肺移植登録を行うことが移植を受けられる可能性を大きくすることに結びつかなくなったため、米国では待機患者数が大幅に減少し、これに伴い、

平均待機期間の短縮と待機中の死亡率の減少がみられた¹¹⁾。しかし一方で、当初から懸念された通り、高LAS群 (LAS>75) のレシピエントは肺移植後の死亡率、合併症率が高いとの報告がある¹²⁾。また、LASが比較的高いグループ (LAS: 44.9-94.3) は、LASがそれ以下のグループに比べ移植後に要する医療費が大きいとの報告がある¹³⁾。

本邦においては、肺移植登録が施設ごとに行われる米国と異なり、中央肺移植適応検討委員会による全国一律の適応検討を経てレシピエントが日本臓器移植ネットワークに登録される仕組みとなっている。このため、肺移植登録されるレシピエントの疾患ごとの重症度はある程度揃ったものになっていると考えられ、LASのようなシステム導入の必要性は米国に比べより小さいと思われる。また、米国では臓器提供の絶対数が多いため、LAS導入後も実際に移植を受けている患者の70%程度は低LAS群 (LAS<40) であると報告されているが¹⁴⁾、本邦でLASのようなシステムを導入した場合には、術前の状態がきわめて厳しい待機患者のみに臓器が提供され、移植後の死亡率が増加することも懸念される。しかし、一方で、肺移植待機患者の疾患別の予後には大きな違いがあり、特に間質性肺炎患者の待機中の死亡率はきわめて高率である¹⁵⁾。疾患別の待機中の死亡率の違いを多少なりとも是正する方法、例えば予後不良の疾患患者に待機期間の上乗せを行うような方法が、本邦ではまず試みられるべきかもしれない。

心停止ドナーからの肺移植

肺は、心停止ドナーからの臓器提供 (donation-after cardiac death: DCD) が可能な臓器の1つである。世界初のDCDドナーからの肺移植は1995年に米国Wisconsin大学から報告され、現在まで100例程度の臨床例の報告がある¹⁶⁾。DCDドナーの分類には、Koostraらが1995年に提唱したMaastricht categoriesが用いられている¹⁷⁾。これにより、DCDドナーは以下の4つのカテゴリーに分類される。すなわち、Category I: dead on arrival, Category II: unsuccessful resuscitation, Category III: awaiting cardiac arrest, Category IV: cardiac arrest while brain deadである。

Category Iでは心停止で救急搬送された患者、Category IIでは心肺蘇生中であるが回復の見込みがないと判断される患者から臓器摘出を行うことになる。このような状況下で、臓器機能が保たれた状態のうちに

移植を行うためには、臓器摘出にかかわる手続きの迅速性が要求される。臓器提供意思表示システムとして *opting out* 方式（事前に本人の拒否の意思表示がない限りは摘出可能とする仕組み）を採用している国（スペイン、フランスなど）では比較的行きやすいと思われるが、*opting in* 方式（本人または家族の同意を要求する仕組み）を採用している国、とりわけ本邦では実際上難しいのが現状であろう。Category III は、例えば重症の脳挫傷や脳腫瘍の患者で、脳死判定基準は満たしていないものの救命の見込みがない場合に、家族の同意を得て生命維持装置から離脱を行い、心停止を待ってから臓器の摘出を行う場合であり、欧米では実際に行われている。あらかじめ心停止を予測できる状況での臓器摘出という意味で、このようなドナーは *controlled donor* と呼ばれ、十分な準備のものに臓器摘出が行える利点がある。しかし、本邦では、そもそも救命できないと判断される患者の延命治療を中止すること、すなわち生命維持装置をはずすことの是非に関して法的に承認も規制もされておらず、社会のコンセンサス形成も不十分である。Category IV は脳死診断中、あるいは脳死診断後臓器摘出前に予期しない状況で起こった心停止ドナーであり一般には *uncontrolled donor* に分類される。家族が脳死下での提供を希望せず心停止を待ってから臓器提供のみを承諾する場合、欧米では脳死下に生命維持装置からの離脱が行われる場合があり、この場合には *controlled donor* といえる。

本邦で実際に心停止下の腎提供などが行われている状況の多くは、Category III あるいは IV に類似した状態、すなわち、一般的な脳死下あるいは救命が困難と考えられる状況での予期しない心停止の場合である。具体的には、一般的な脳死下あるいは救命が困難と考えられる状況で、家族が脳死下の臓器提供ではなく心停止後の臓器提供を希望した場合、生命維持装置装着を継続しつつも心停止が起こった時点で臓器を提供していただく状況であり、*uncontrolled donor* である。脳死肺移植で行われているように、臓器の摘出を移植チームが行うことを前提にした場合、このような状況下での臓器摘出が実際的かどうか、心停止後まもなく胸腔ドレーンを挿入し肺を冷却すること¹⁸⁾ についてのコンセンサス形成は可能かなど、心停止後ドナーからの肺移植を行うにあたって整備を要する課題が山積している。

おわりに

臓器移植にかかわる倫理的課題のうち、特に肺移植とかかわりが深いものについて考察を加えた。倫理は科学データのように数値で表されるものではなく、倫理には絶対的な正解というものがないように思われる、したがって、ある医療における倫理的コンセンサスが、少なくともその細部においては地域によって異なったり、時代の変遷によって変わっていったりすることはありうろと思われる。臓器移植という倫理的にデリケートな問題を含む医療を行うにあたっては、それぞれの時代における各地域の倫理的コンセンサスを十分に把握し、あるいは倫理的コンセンサスを十分に形成した上で患者一人一人の診療にあたっていくことが特に重要と思われる。

文 献

- 1) Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group. *N Engl J Med* 1986; 314: 1140-1145.
- 2) ISHLT home page on the Internet.
<http://www.isHLT.org/>
- 3) 日本肺および心肺移植研究会 home page on the Internet.
<http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/index.html>
- 4) 日本臓器移植ネットワーク home page on the Internet.
<http://www.jotnw.or.jp>.
- 5) 生体部分肺移植ガイドライン. 日本移植学会 home page on the Internet.
[http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_003haiishoku..pdf](http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_003haiishoku.pdf)
- 6) Bowdish ME, Barr ML, Schenkel FA, *et al.* A decade of living lobar lung transplantation: perioperative complications after 253 donor lobectomies. *Am J Transplant* 2004; 1283-1288.
- 7) Sakata R, Fujii Y, Kuwano H. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2009: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59: 636-667.
- 8) Ali MK, Mountain CF, Ewer M, *et al.* Predicting loss of pulmonary function after pulmonary resection

- for bronchogenic carcinoma. *Chest* 1980; 77: 337-342.
- 9) Deslauriers J, Ugalde P, Miro S, *et al.* Adjustments in cardiorespiratory function after pneumonectomy: results of the pneumonectomy project. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 141: 7-15.
- 10) Barr ML, Belghiti J, Villamil FG, *et al.* A report of the Vancouver Forum on the care of the live organ donor: lung, liver, pancreas, and intestine data and medical guidelines. *Transplantation* 2006; 81: 1373-1385.
- 11) Yusen RD, Shearon TH, Qian Y, *et al.* Lung transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* 2010; 10: 1047-1068.
- 12) Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, *et al.* High lung allocation score is associated with increased morbidity and mortality following transplantation. *Chest* 2010; 137: 651-657.
- 13) Arnaoutakis GJ, Allen JG, Merlo CA, *et al.* Impact of the lung allocation score on resource utilization after lung transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 14-21.
- 14) Russo MJ, Worku B, Iribarne A, *et al.* Does lung allocation score maximize survival benefit from lung transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1270-1277.
- 15) 板東 徹. 肺移植待機患者の現状と問題点. *移植* 2011; 46: 274-280.
- 16) 大藤剛宏. 心停止ドナーからの肺移植. *Organ Biology* 2009; 16: 325-331.
- 17) Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995; 27: 2893-2894.
- 18) Steen S, Sjöberg T, Pierre L, *et al.* Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet* 2001; 357: 825-829.

本邦膵移植症例登録報告 (2012)

日本膵・膵島移植研究会膵臓移植班

The Registry of Japanese Pancreas and Islet Transplantation 2012

The Japan Society for Pancreas and Islet Transplantation

【Summary】

One hundred and forty eight cases of pancreas transplantation from deceased, non-heart beating and living-related donors have been performed in 17 institutions in Japan, since April 2000 as of the end of 2010. The following donor- and recipient-related factors were analyzed; sex and age of donor and recipient, cause of barin death, histories of diabetes and dialysis, waiting period, total cold ischemic time, operative procedure, immunosuppression and survival rates of patient and graft.

In spite of donor poor conditions which were mostly marginal in Japan, the outcome of pancreas transplants was considered comparable to that of the US and Europe.

Keywords: simultaneous pancreas and kidney transplantation (SPK), pancreas after kidney transplantation (PAK), pancreas transplantation alone (PTA), deceased donors (DD), non-heartbeating donors (NHBD), living-related donors, marginal donor, bladder drainage (BD), enteric drainage (ED), tacrolimus (TAC), anti IL-2 receptor monoclonal antibody, mycophenolate mofetil (MMF)

I. はじめに

膵・膵島移植研究会では、2007年以降、膵臓移植登録委員会において、毎年1回、本邦膵臓移植の現状ならびにその成績を報告している¹⁻⁵⁾。

1997年、「臓器の移植に関する法律」が実施されて以降、2011年末までに、本邦で実施された脳死下、心停止下での膵臓移植ならびに生体膵臓移植の全症例について、解析結果を報告する。

II. 対象と方法

「臓器の移植に関する法律」実施後、2000年4月に第1例目の膵腎同時移植が行われてから、2011年末までに、本邦で実施された脳死下、心停止下での膵臓移植121例、ならびに生体膵臓移植25例、計146症例につき、患者数の推移、ドナー・レシピエント関連因子（ドナーの性差と年齢、ドナーの死亡原因、レシピエントの性差と年齢、透析歴と糖尿病歴、待機期間、総冷阻血時間、手術術式、免疫抑制法）、移植成績（生存率、移植膵・移植腎生着率）を解析し治療成績

を検討した。なお、累積生存率、膵および腎の生着率はKaplan-Meier法で算出した。

1. 膵臓移植認定施設

現在、認定施設は北海道大学(3)、東北大学(5)、福島県立医科大学(3)、獨協医科大学(0)、新潟大学(1+2*)、東京女子医科大学(19)、東京医科大学八王子医療センター(0)、国立病院機構千葉東病院(10+18*)、名古屋第二赤十字病院(3)、藤田保健衛生大学(15+2*)、京都府立医科大学(6)、京都大学(0)、大阪大学(24+1*)、神戸大学(5)、広島大学(2)、香川大学(1)、九州大学(24+2*)、以上、計17施設である（括弧内は2011年末までの実施移植数で、*は生体膵臓移植数である）。

2. 膵臓移植実施体制

本邦における膵臓移植は中央調整委員会の下に、認定18施設の代表からなる実務者委員会が組織され、そこで作成された実施のためのガイドライン『膵臓移植に関する実施要綱、2010年版』（12月、改訂）に従って運用されている⁶⁾。とりわけ、膵臓移植の特徴は、他の臓器と異なり、移植施設が近隣の認定施設と連携

をとりながら、対応している点が挙げられる。特に、経験の多い実務者委員が中心となり、手術ならびに術後管理に対応している。

3. レシピエントカテゴリーと登録システムとレシピエントの選択基準

膵臓移植には3つのレシピエントカテゴリーがあり、腎不全がある場合には膵臓と腎臓を同時に移植する膵腎同時移植(simultaneous pancreas and kidney transplantation: SPK)と先に腎臓移植を先行させ、後に膵臓移植を行う腎移植後膵移植(pancreas after kidney transplantation: PAK)とがあり、さらに腎不全のない場合には膵単独移植(pancreas transplantation alone: PTA)がある。

膵臓移植の適応基準に従い、レシピエント候補者の主治医が地域の膵臓移植適応評価委員会にデータを添えて申請して、その結果が中央調整委員会へ送付される。最終的に中央調整委員会から移植施設に対して、移植可能の是非が確認され、日本臓器移植ネットワークへ登録となる。

ドナー(脳死下、心停止下)発生時には、登録されたレシピエントの中から、選択基準に従って選択される。

III. 結果と考察

1. 膵臓移植新規登録患者数

膵臓移植の日本臓器移植ネットワークへの登録は1999年10月より開始され、それ以降の新規登録患者数の推移を図1に示した。2011年末までに、日本臓器移植ネットワークに新規登録された患者数は計384名であった。2001年以降は毎年25名程度の新規患者が登録されている。2010年は臓器移植法の改正の影響もあって40例と増加した。なお、登録後5名が生体膵臓移植を受け、また、糖尿病性合併症などの理由により35名が死亡し、25名が登録を取り消した。

2011年12月末日の時点で、移植後、死亡および取り消しを除いた登録待機中の患者198名について、性別、年齢ならびに待機期間につき検討した。性別では約67%が女性で、年齢では40歳代が44%、次いで50歳代が28%、30歳代が20%であった(図2)。

待機期間では法改正に伴って、新規症例が増加(1年未満が前年の40から64例へ)した。一方、3年以上待機例が52.5%であり、とりわけ5年以上が30.3%を占めていたが、法改正後は移植数の増加と相まって、前年度の報告と比較して、やや減少した(図3)。

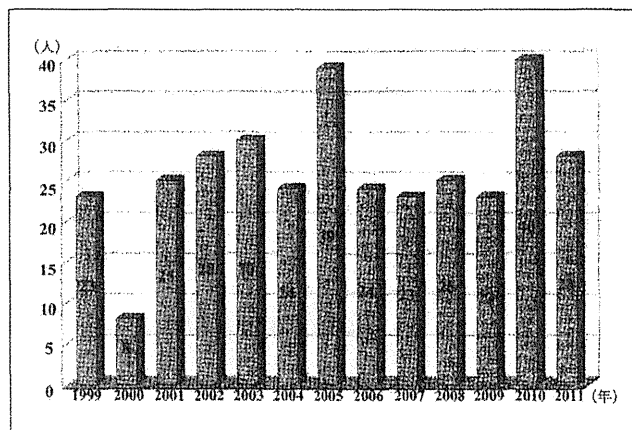


図1 膵臓移植新規登録患者数の年次推移

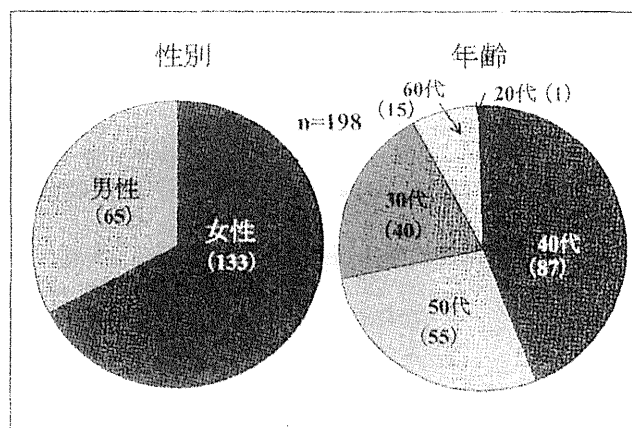


図2 膵臓移植待機登録者の性別と年齢

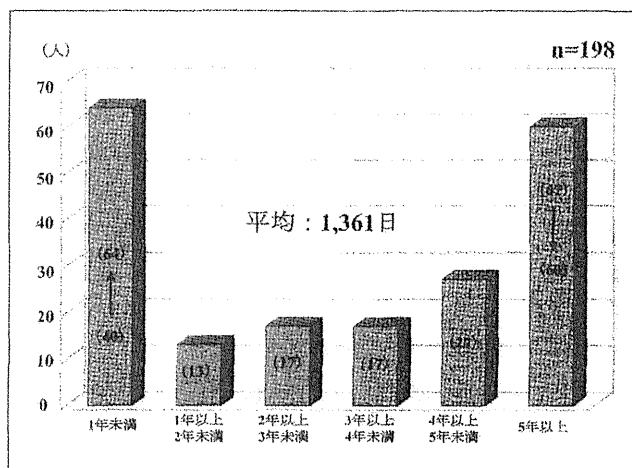


図3 膵臓移植登録者の待機期間

2. 膵臓移植症例数

1997年10月「臓器の移植に関する法律」の施行後、2011年末までの脳死下での臓器提供の承諾は159例

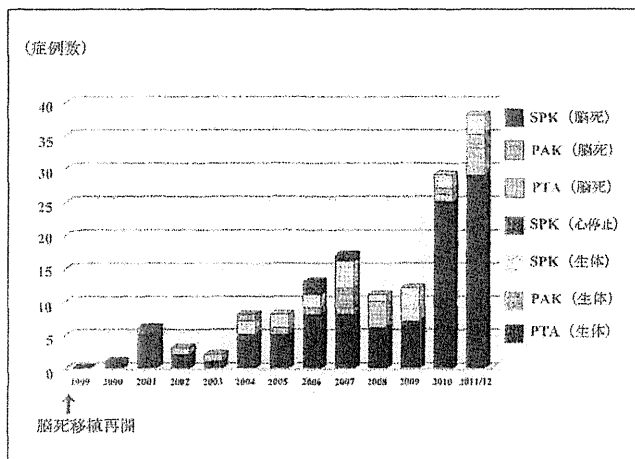


図4 臓移植症例数の年次推移

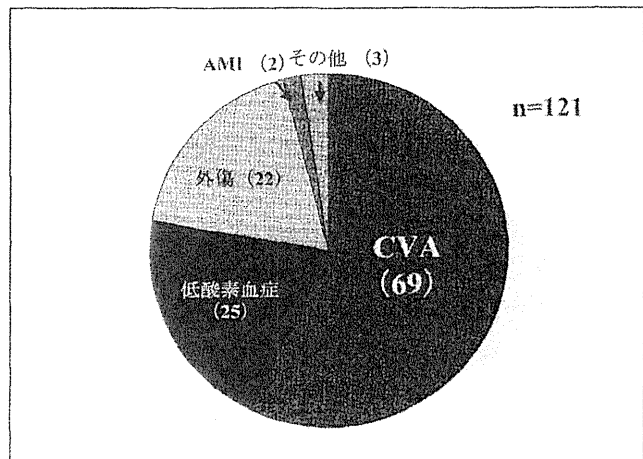


図6 ドナーの死亡原因

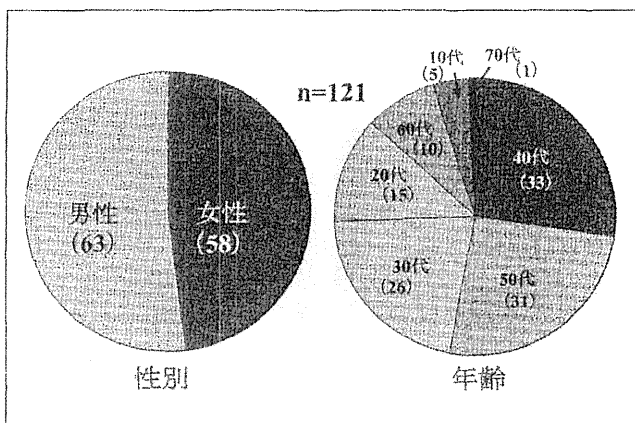


図5 ドナーの性別と年齢

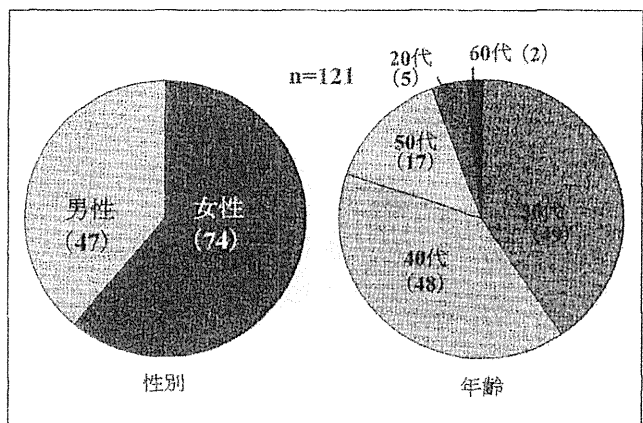


図7 レシピエントの性別と年齢

あり、そのうち、臓の提供に至ったのは119例(74.8%)であった。その内訳はSPKが99例、PAKが14例、およびPTAが6例であった。なお、提供されなかった40例の内訳は医学的理由が28例、未登録時期(～1999年9月)での提供が4例、意思表示カード上での未承諾が4例、適合者不在が3例、クロスマッチ陽性が1例であった。また、同期間中に2例の心停止下での臓移植(SPK)が行われた。さらに、生体ドナーからの臓移植も25例行われた。移植症例数の年次推移が示されている(図4)。

3. ドナー・レシピエント関連因子(脳死下・心停止下)

脳死・心停止下で行われた臓移植症例121例のドナーならびにレシピエントの関連因子について、解析した。

1) ドナー年齢・性差

男女比は63:58と男性がやや多く、年齢は40歳代

が33名と最も多く、50歳代の31名に続き、30歳代、20歳代、10歳代がそれぞれ、26名、15名、10名であり、70歳代も1名みられた(図5)。本邦では40歳以上の高齢ドナーが75名と62.0%を占めていた。

2) ドナーの死亡原因

死因は脳血管障害が69名(57.0%)と最も多く、なんらかの動脈硬化性変化が否定できない。他に、低酸素血症が25名、外傷が22名、心筋梗塞が2名、その他が3名であった(図6)。

3) レシピエント年齢・性差

男女比は47:74で女性に多く、年齢は30・40代がそれぞれ49名(40.5%)、48名(39.7%)と最も多く、ついで、50代が17名、20代が5名、60代が2名であった(図7)。

4) 透析歴と糖尿病歴

透析歴(SPK)は平均7.0(0～19)年で、糖尿病歴は平均26.1(9～45)年であった(図8, 9)。

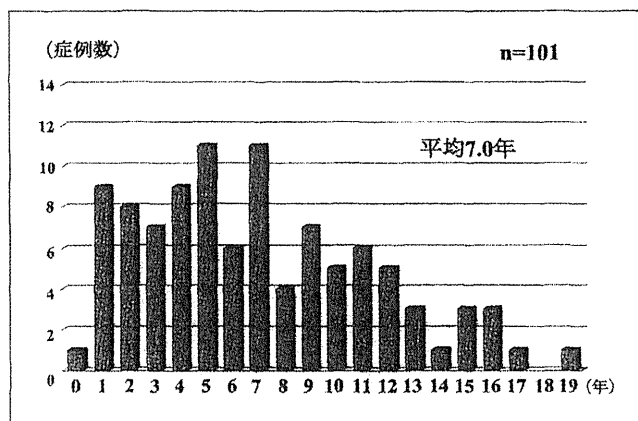


図8 レシピエントの透析歴

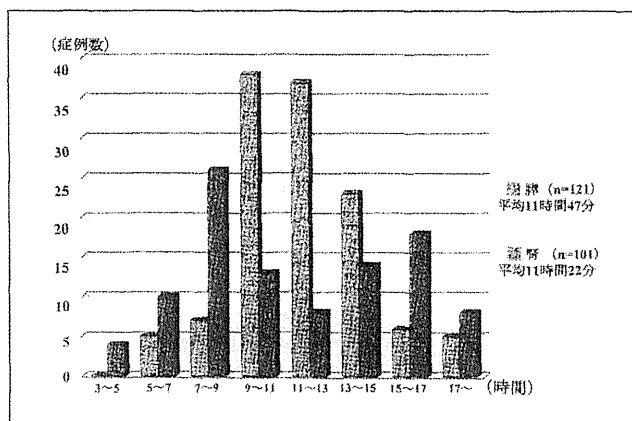


図11 移植臓・腎の総冷阻血時間

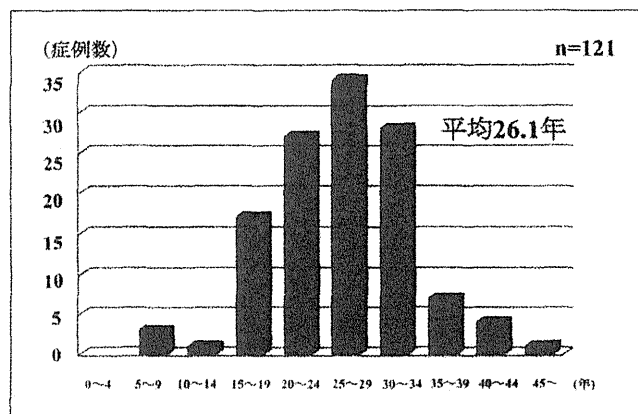


図9 レシピエントの糖尿病歴

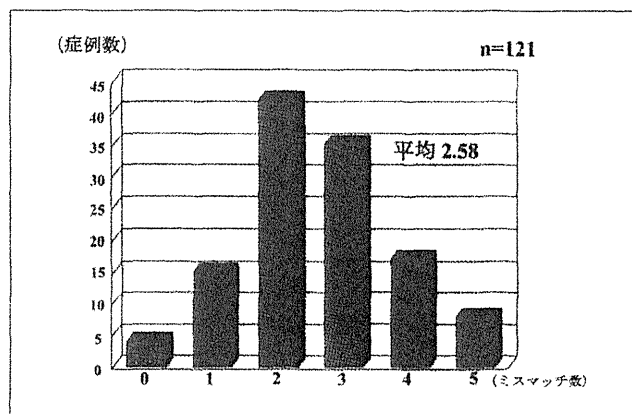


図12 HLA ミスマッチ数

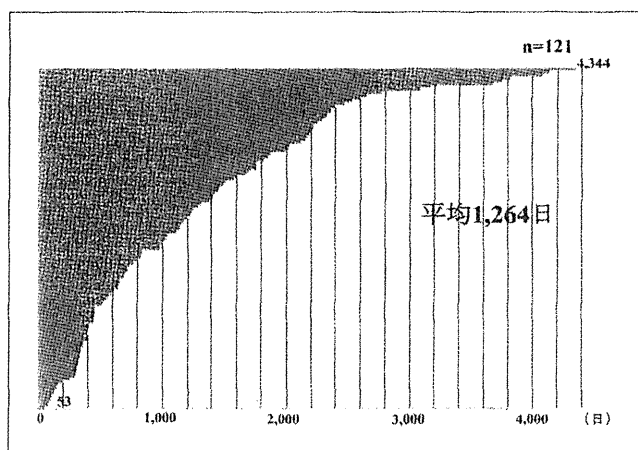


図10 レシピエントの待機期間

5) 待機期間

移植を受けたレシピエントの平均待機期間は1,264 (53~4,344) 日と年々増加しており、約3年半であった (図10)。

6) 総冷阻血時間 (TCIT)

膵のTCITは平均11時間47分であった。腎のTCITは平均11時間22分であり、2峰性を示した。両臓器ともに十分許容範囲であった。これはSPKの場合、腎移植を先行させる場合と膵移植を先行させる場合があることによると考えられた (図11)。なお、臓器搬送に要する時間は平均3時間59分であった。

7) ミスマッチ

HLA ミスマッチ数は平均2.58であった (図12)。

8) 移植術式 (膵液ドレナージ)

脳死下 (DD) でのSPK 99例では当初は安全性、尿中アミラーゼモニターを考慮して、膀胱ドレナージ (bladder drainage: BD) が行われたが、最近ではもっぱら腸管ドレナージ (enteric drainage: ED) が82例 (82.8%) と大半を占めている。なお、BD 17例のうち、尿路感染症や逆行性グラフト膵炎などの理由で3例はenteric conversion (EC) となった。また、心停止下 (NHBD) の場合やPAKやPTA症例ではグラフ

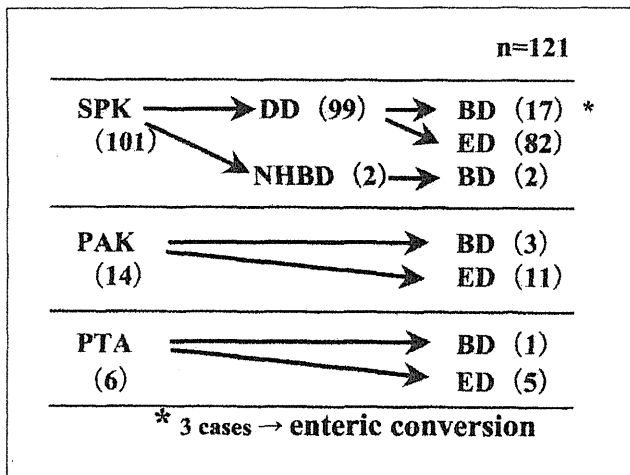


図 13 手術術式

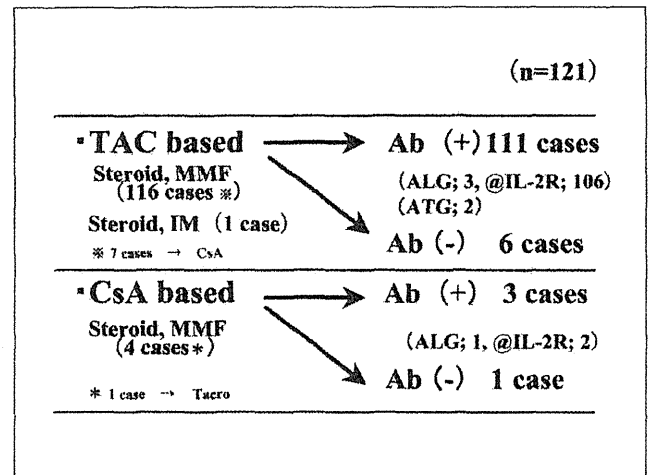


図 14 免疫抑制法

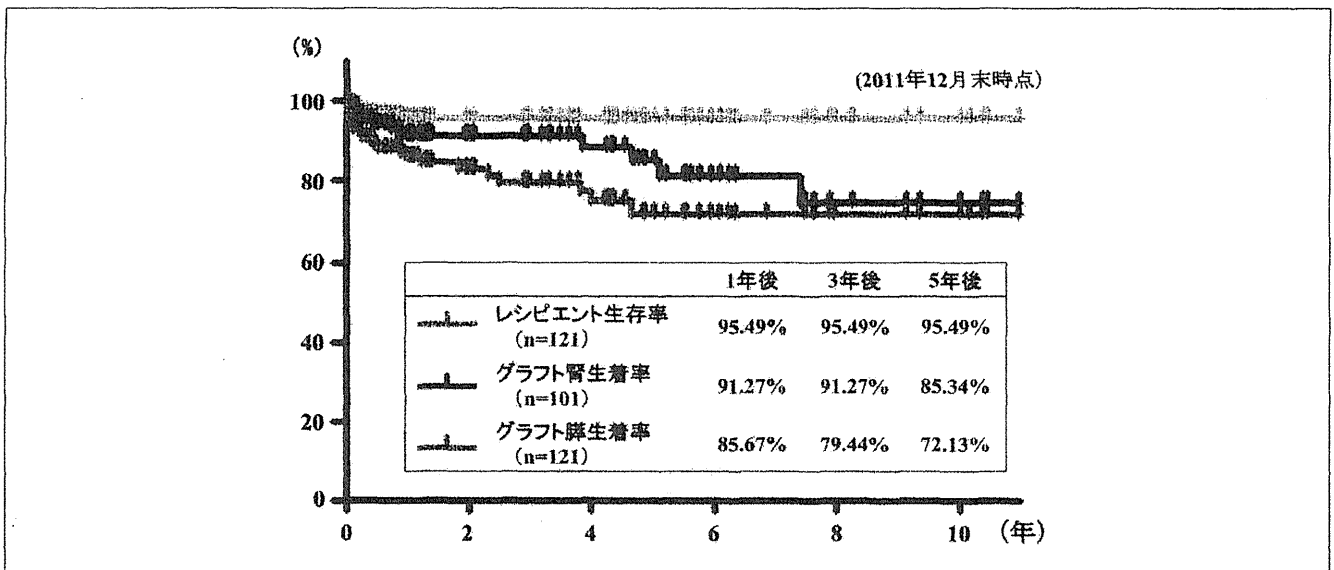


図 15 臓移植後のレシピエント生存率とグラフト生着率

トの臓液をモニターする必要性から、22 例中 6 例 (27.3%) に BD が用いられた (図 13)。

9) 免疫抑制法

Tacrolimus (TAC) をベースとして、ステロイド、mycophenolate mofetil (MMF)、抗 IL-2R 抗体 (basiliximab) の 4 剤併用療法が 87.6% と最も多く用いられている。うち、7 例が毒性のため TAC から cyclosporin (CsA) へ変更となっている。一方、CsA をベースとして、4 剤併用療法が 3 例に行われ、うち 1 例は TAC へ変更となった (図 14)。

10) 移植成績

本邦の臓移植はマージナルドナー (marginal donor) が多いことが特徴である。Kapur らによる marginal

donor の定義 [①45 歳以上, ②不安定な血行動態 (高用量のカテコラミンの使用), ③心停止下での提供] によると、生体を除く 121 例中 88 例 (72.7%) が marginal case であった。

脳死・心停止下での臓移植症例 121 例のうち 6 例 (すべて SPK) が死亡した。1 例は移植後 11 カ月原因不明の心肺停止があり、その後蘇生後脳症にて、3 例は敗血症にて、1 例は心原性にて、さらに 1 例は GVHD にて死亡した。

移植臓の生着については、移植後急性期に 6 例が血栓症にて急性期に移植臓が摘出され、1 例は門脈血栓症が引き金となり 6 カ月後にインスリン再導入となった。移植後 2 年目に 1 例がイレウスからグラフト十二