

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
研究分担者 江川 裕人
東京女子医科大学 消化器外科教授
日本移植学会 理事長

研究要旨 日本移植学会の立場から臓器提供推進と肝移植の成績向上を目指す

1) 持続可能な移植医療を実現するため、課題抽出のための移植施設アンケート調査を実施した。2) COVID-19 拡大状況において移植医療を維持するためワクチンの効果を多施設で多臓器移植において前向きに検証した。

A. 研究目的

本移植学会の立場から臓器提供推進と肝移植の成績向上を目指す。

B. 研究方法

1) 持続可能な移植医療を実現するための課題を抽出するために、日本移植学会働き方改革委員会が中心となり、移植医療に携わる医師ならびに移植実施施設を対象として、脳死下・心停止後臓器摘出手術に関する勤務実態、就労管理、補償、待遇に関わる実態調査を行った。

移植医に対するアンケートはweb方式とし、日本移植学会事務局から学会員あてにアンケート依頼を一斉メール送信して医師に無記名で回答してもらう形とした。すべての質問項目を表1に示した。アンケート期間は、2020年12月1日～2021年2月1日の約2か月間とした。

移植施設に対するアンケートは、日本臓器移植ネットワークHPに掲載されている移植実施施設（JOT 会員施設）132 施設の病院長あてにアンケート依頼文を郵送し、総務課など就労管理に携わる事務部担当者に回覧して無記名で回答してもらう形とした。回答は、移植医に対するアンケート同様、web形式とした。すべての質問項目を表2に示した。アンケート期間は、2020年12月1日～2021年2月28日約3か月

間とした。

2) 東京、大阪、京都の7 施設の臓器移植患者を対象に、COVID-19ワクチン2 回接種における抗体獲得性を検討した（2021/2022シーズン、前向きコホート研究）。対象は、臓器移植後1年経過した患者614名（男366、女246、不明2名。平均年齢53歳。腎移植460、心移植53、肝移植50、肺移植20、膵腎移植31名）である。SARS-CoV-2 Nucleocapsid 抗体価とSARS-CoV-2 S-protein 抗体価の測定、及び自記式質問票を用いてCOVID-19ワクチン接種後の副反応(局所反応、全身反応)の有無や種類を調査した。患者の年齢、性別、家族歴などの患者基本情報、疾患名、手術名など患者背景、COVID-19ワクチン接種後の新型コロナウイルス感染症の有無、抗ドナー抗体検査結果、拒絶反応の有無、移植臓器の機能障害の有無などを診療録から情報を収集した。主要評価項目はSARS-CoV-2 S-protein 抗体陽性率および抗体価の推移である。

（倫理面への配慮）

新型コロナワクチン多施設前向き検証研究については東京女子医科大学倫理委員会で審査承認されている。患者の同意の取得は、試料提供機関の担当医師が研究の開始に先立ち患者用説明文書を示しながら説明し、文書による研究参加の同意を得た。本研究は採血等、通常の診療範囲で実施し、採血については臨床上必要な際に採取され

る末梢血に上乗せして提供していただくため、採血による痛みは伴うが、研究参加のためのそれ以上の新たな苦痛や不利益はほぼないと考えた。また個人情報管理者を置き試料の匿名化を行うとともに個人情報を厳重に管理・保管し、試料提供者のプライバシーを保護した。

C. 研究結果

1) 働き方改革アンケート

改善して欲しい点として最も多かった項目は手当、ついで機材搬送の負担軽減であり、この2項目が全体の半数以上を占めた。以降、集合時刻の改善、休養時間の確保、互助制度の充実、補償の明確化、摘出と移植の分業などが多数を占めた。心停止後摘出に関わる問題として **Controlled donation after cardiac death (DCD)** の導入の意見があった。中・長期的な課題として、他職種連携、摘出医の育成といった意見もあった。総論と各論に分けて論文として公表した。

2) コロナワクチン研究結果

641名が参加に同意、採血できた症例が631名。13名が研究機関中にCOVID-19に感染あるいはN抗体が陽性、また、4名が抗体採血欠損あり除外。最終的に614名(腎460名、心53名、肝50名、肺20名、膵腎31名)が解析対象となった。

全臓器移植患者において2回接種後3から6カ月での抗体価上昇を認め(図1。幾何平均抗体価、接種前0.40, 2回目接種前0.54, 2回接種後1か月2.91, 3か月11.71, 6か月12.73 U/mL)、また、抗体陽性率も高かった(2回接種後1か月43%, 3か月68%, 6か月70%)。腎、肺、膵腎移植患者の抗体価および陽性率は他臓器移植患者と比較して低かった。

抗体価・陽性率のリスク因子として高齢、移植～接種期間の短さ、Cre上昇、腎機能障害、免疫抑制剤使用(MMF・ステロイド)が挙げられた。また、モデルナワクチンはファイザーワクチンと比較して抗体価・陽性率ともに高かった。

全患者において接種後3から6カ月での抗体価上昇・陽性率も高く、腎、肺、膵腎移植患者の抗体価および陽性率は他臓器移植患

者と比較して低かった。

また、抗体価・陽性率のリスク因子として高齢、移植～接種期間の短さ、Cre上昇、免疫抑制剤使用(MMF・ステロイド)が挙げられた。さらにモデルナワクチンはファイザーワクチンと比較して抗体価・陽性率ともに高かった。

D. 考察

1) 臓器摘出手術の手当に関わる問題は、この特殊な医療行為のみでなく、広く日本における診療報酬体系の問題、大学病院に勤務する医師の給与の問題、病院の形態を問わず外科医の給与に関わる問題、大学院生の身分の問題、そして10年後20年後に日本の医療を支えていく若手育成の問題など、日本における高難度医療が抱えるきわめて根本的な問題に深く関わっていると考えられる。臓器摘出現場における外科医の報酬の問題、手術の診療報酬の問題、互助制度の充実などの課題、そして他職種連携、施設の集約化などの施策を進めていくことが重要であろう。

2) 免疫抑制患者においては、健常人で観察される接種後3週間後の抗体価ピークがなく、2回接種後3ヶ月後から6ヶ月後にかけて徐々に上昇することが分かった。このため、ブースター接種時期は3-6か月意向が望ましいと考えられた。抗体陽性率も既存の報告より高く、臓器移植患者の抗体獲得の検査時期に関しても新しい知見が得られた。さらに、臓器や年齢、腎機能、免疫抑制療法の影響を受けることから、移植前のワクチン接種推奨と有効性が低いと予測される症例での受動免疫(免疫グロブリン)が有効と考えられる。

E. 結論

臓器移植を持続可能な医療とするためには今回提示された課題、提案に対する対応は、移植施設レベルで行えるもの、学会レベルで行うべきもの、国家レベルでの議論が必要なものなど幅は広いが、一つ一つ十分に吟味し、対応していくことが重要であろう。

コロナワクチン抗体価のピークや抗体獲

得の経過は健常者と異なることが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ito T, Kenmochi T, Ota A, Kuramitsu K, Soyama A, Kinoshita O, Eguchi S, Yuzawa K, Egawa H. National survey on deceased donor organ transplantation during the COVID-19 pandemic in Japan. *Surg Today*. 2022;52(5):763-773.

doi: 10.1007/s00595-021-02388-1.

2. Kuramitsu K, Yamanaga S, Osawa R, Hibi T, Yoshikawa M, Toyoda M, Shimata K, Ebisu Y, Ono M, Kenmochi T, Sogawa H, Natori Y, Yano H, Chen-Yoshikawa T, Yoshida K, Fukumoto T, Yuzawa K, Egawa H. Impact of COVID-19 on living donor liver and kidney transplantation programs in Japan in 2020 *Transpl Infect Dis* 2022 Jun;24(3):e13845. doi: 10.1111/tid.13845. Epub 2022 May 9.

3. Genda T, Ichida T, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Terai S, Inui A, Ueda Y, Ohdan H, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Inomata Y. Allograft liver failure awaiting liver transplantation in Japan. *J Gastroenterol*. 2022 Jul;57(7):495-504. doi: 10.1007/s00535-022-01880-w. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35648201

4. Taura K, Shimamura T, Akamatsu N, Umeshita K, Fujiyoshi M, Abe H, Morita S, Uemoto S, Eguchi S, Furukawa H, Takada Y, Egawa H, Ohdan H, Hatano E; Japanese Liver Transplantation Society. No impact of donor sex on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J Hepatobiliary*

Pancreat Sci. 2022 May;29(5):570-584. doi: 10.1002/jhbp.1134. Epub 2022 Mar 22.

5. Goda Y, Nakajima D, Tanaka S, Yamada Y, Yutaka Y, Unagami K, Yoshikawa M, Egawa H, Date H. Efficacy and safety of the SARS-CoV-2 mRNA vaccine in lung transplant recipients: a possible trigger of rejection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2022 Oct 26:1-7. doi: 10.1007/s11748-022-01887-3. Online ahead of print. PMID: 36289168

6. Takemura Y, Shinoda M, Takemura R, Hasegawa Y, Yamada Y, Obara H, Kitago M, Sakamoto S, Kasahara M, Umeshita K, Eguchi S, Ohdan H, Egawa H, Kitagawa Y. Development of a risk score model for 1-year graft loss after adult deceased donor liver transplantation in Japan based on a 20-year nationwide cohort. *Ann Gastroenterol Surg*. 2022 Apr 19;6(5):712-725. doi: 10.1002/ags3.12573. eCollection 2022 Sep. PMID: 36091314

7. 伊藤 泰平, 剣持 敬, 太田 充彦, 蔵満 薫, 曾山 明彦, 木下 修, 江口 晋, 湯沢 賢治, 江川 裕人 COVID-19 感染流行期における摘出医の負担軽減を目指した臓器摘出機材貸出シミュレーション移植
2022 年 57 巻 2 号 p. 169-175
https://doi.org/10.11386/jst.57.2_169

8. 栗原 啓, 剣持 敬, 伊藤 泰平, 會田 直弘, 江川 裕人, 日下 守. 移植用臓器搬送時の凍結損傷を防止するための梱包方法の検討移植 2022 年 57 巻 Supplement 号 p. s147_2

9. 岡田 克典, 小野 稔, 福本 巧, 笠原 群生, 石田 英樹, 渡邊 龍秋, 江川 裕人 特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」総論: 質問内容と移植医からの要望 移植 2022 年 57 巻 1 号 p. 51-65 DOI

https://doi.org/10.11386/jst.57.1_51

9. 笠原 群生, 福本 巧, 石田 英樹, 渡邊 龍秋, 小野 稔, 岡田 克典, 江川 裕人. 特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」各論1: 脳死下臓器摘出に関わる移植医の勤務実態・補償・待遇の現状 移植 2022 年 57 卷 1 号 p. 67-74

DOI https://doi.org/10.11386/jst.57.1_67

10. 石田 英樹, 岡田 克典, 小野 稔, 福本 巧, 笠原 群生, 渡邊 龍秋, 江川 裕人. 特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」各論2: 心停止後臓器摘出に関わる移植医の勤務実態 (脳死下臓器提供摘出との比較検討) 移植 2022 年 57 卷 1 号 p. 75-83

DOI https://doi.org/10.11386/jst.57.1_75

11. 小野 稔, 福本 巧, 岡田 克典, 石田 英樹, 笠原 群生, 渡邊 龍秋, 江川 裕人. 特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」各論3: メディカルコンサルタント派遣の現状と補償の実態 移植 2022 年 57 卷 1 号 p.85-92

DOI https://doi.org/10.11386/jst.57.1_85

12. 福本 巧, 岡田 克典, 小野 稔, 笠原 群生, 石田 英樹, 渡邊 龍秋, 江川 裕人. 特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」各論4: 移植施設における臓器摘出に関わる就労管理と補償の実態 移植 2022 年 57 卷 1 号 p. 93-99

DOI https://doi.org/10.11386/jst.57.1_93

13. 渡邊 龍秋, 小野 稔, 福本 巧, 笠原 群生, 石田 英樹, 岡田 克典, 江川 裕人. 特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」各論5:

本邦の移植施設における臓器摘出医・臓器移植医の時間外手当, その他のインセンティブに関して 移植 2022 年 57 卷 1 号 p. 101-108 DOI

https://doi.org/10.11386/jst.57.1_101

2)学会発表

1. 海上耕平ほか. 腎移植後患者に対する COVID-19 ワクチン抗体獲得性について. 第 55 回日本臨床腎移植学会, 東京/オンライン, 2022/02
2. 吉川美喜子. コロナ禍の腎移植と免疫抑制薬. 第 55 回日本臨床腎移植学会, 東京/オンライン, 2022/02
3. 中島大輔ほか. 肺移植患者に対する新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性. 第 39 回日本呼吸器外科学会学術集会, 東京, 2022/05
4. 今村亮一ほか. 固形臓器移植患者における SARS-CoV2 ワクチン接種後抗体獲得率に関する実態調査. 第 58 回日本移植学会総会, 名古屋, 2022/10
5. 海上耕平ほか. 腎移植医療における COVID-19. 第 52 回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 2022/10
6. K Unagami, et al. SARS-CoV-2 antibodies transitions after vaccination in solid organ transplant recipients: Multicenter study in Japan. 2022 American Transplant Congress, Boston, USA/online, 2022/06

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 該当せず |
| 2. 実用新案登録 | 該当せず |
| 3. その他 | 該当せず |