はじめに

1997 年 10 月に「臓器の移植に関する法律」(臓器移植法)が施行され、改正法が施行された 2010 年 7 月 17 日までの約 13 年弱に 86 人の脳死臓器提供が行われました。この数は、人口 100 万人あたりに年間 0.05 件に過ぎず、欧米の 10-25 件、東アジアの台湾の 3.7 件、韓国の 1.3 件と比較してもきわめて少ない数でした。そのため、肺、肝、腎臓では、大多数の症例で生体間移植が行われてきました。また、心臓の場合には、一縷の望みをかけて海外渡航心臓移植をする人が後を絶たない状況でした。

このような現状を受け、また「自国人の移植は自国内で行うように」というイスタンブール宣言を受けて、2009 年 7 月に臓器移植法が改正されました。2010 年 1 月 17 日に親族への優先提供が施行され、7 月 17 日には残りの法が施行されました。このことで、本人の意思が不明な場合には、家族の書面による承諾で脳死臓器提供ができるようになったため、脳死臓器提供数は約 5 倍に増加し、長らく閉ざされていた、小児の心臓移植への門戸が開かれることとなりました。しかし、心停止後の腎提供が激減し、腎臓移植を待つ人には大変な状況になってきています。

改正法施行後約 4 年が経過しましたたが、年間 10 件程度であった脳死臓器提供は約 5 倍に増加し、7 例の児童(1 例 6 歳未満、4 例 10-15 歳)からの脳死臓器提供が実施されました。

死体臓器提供の現状

1. 死体臓器提供件数の推移



図 1. 脳死臓器提供の推移

改正法が施行され 2 年半近くが経過しましたが、どうなったでしょうか。東日本大震災、臓器売買による負の報道があったにも拘らず、2013 年 12 月 31 日までに行なわれた脳死臓器提供は非常に増加しましたが(図 1)、2011 年以後 40-50 件であまり増加していません。

2012 年までは臓器提供の総数は年間 110 件程度が保たれていたのですが、2013 年には急激に心停止後の腎提供が減少(脳死臓器提供の 70%強)し、2014 年にはさらに減少(脳死臓器提供の半分以下)することが予想されています(図 2)。様々な要因が考えられえていますが、早急に打開しないと、腎臓移植を待つ患者さんにとっては、法改正が却って不利になったことになってしまいます。



図 2. 死体臓器提供の推移



図3. 死体腎臓移植の推移

腎臓は、膵腎・肝腎同時移植も行われていますので、腎全体の提供数が減ったことに加えて、脳死臓器提供が増加したことに伴い、膵・肝を移植する患者さんの方に配分されるために、腎単独で移植を受けた方は、法改正前の2009年の175人から125人(2013年)に激減してしまいました(2014年は80-90人と予想されています)。

改正法施行前後から現在までの死体臓器提供の月別の推移を図 4 に示しますが、2010年末頃から急速に増加しつつあった死体臓器提供が、東日本大震災の後、激減しています。この間、主に東日本の臓器提供が激減しました。その後、6 月に臓器提供件数の回復の兆しが見えたところで、生体間腎臓移植における臓器売買事件が発覚し、それ以後 3 年近くにわたって、提供数は低迷しています。

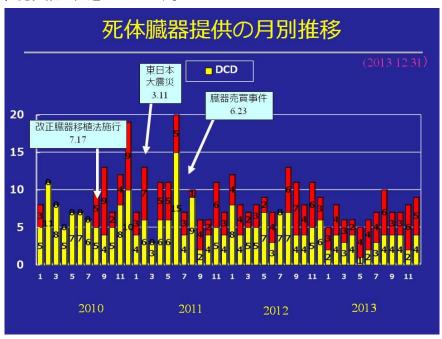


図 4. 死体臓器提供の月別推移

2. 死体臓器提供施設の変化

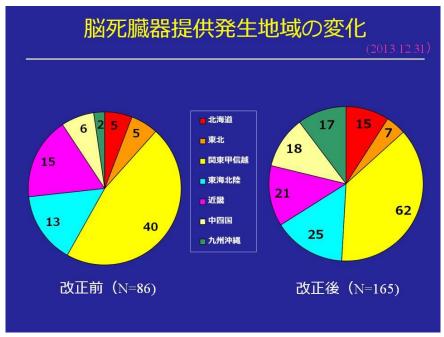


図 5. 死体臓器提供発生地域の変化

脳死臓器提供発生地域については、改正前までは東日本支部管轄地域(50 件)、特に関東甲信越(40 件)が多かったが、改正後は西日本支部管轄地域(56 件)がやや増加し、地域では九州沖縄(17 件)、北海道(15 件)での提供が増加しています(図5)。

脳死臓器提供施設を見ると、改正法後に初めて脳死臓器提供を経験した施設が半数以上を占めていて(図 6)、今後の増加が期待されます。また、2012 年 5 月 1 日から、脳神経外科施設の研修施設としての分類が変更され、脳死臓器提供が可能な施設が約倍増されたので、さらに多くの施設で今後脳死臓器提供が行われることが期待されています。

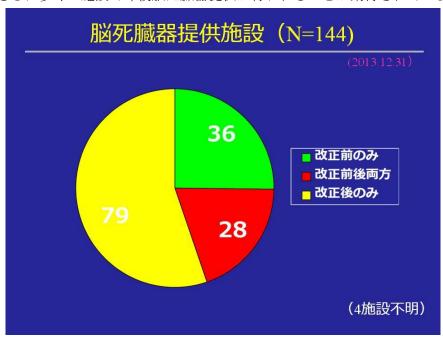


図 6. 脳死臟器提供施設



図 7. 臓器提供施設の脳死提供件数

図7に示しますように、脳死臓器提供を経験した施設の大半は1回の経験です。しかし、58 施設が2回以上の経験があり、その多くの施設が改正法施行後に2回目の事例を経験しています。ドナーご家族のご意向などで施設名は明記できませんが、5回以上経験のある病院が6施設もあります。これらの施設を中心に脳死臓器提供の体制整備が進み、脳死臓器提供が増加することが期待されます。

3. ドナーの高齢化

改正法施行後のドナーの特徴として、年齢の増加が挙げられます。そのため、図 8 に示しますように、心臓の提供が、改正法施行前 81%でしたが、施行後に 67%に減少しています。しかし、心・肺移植施設のメンバーを中心に組織されているメディカルコンサルタントの支援などの結果、ドナーお一人から提供いただいた臓器の数は 5 臓器を維持しています (図 9)。欧米では、ドナーお一人から提供いただいた臓器の数は平均 3-4 臓器といわれていますので、ドナーの方の尊い御意思をすこしでも反映できているものと思います。

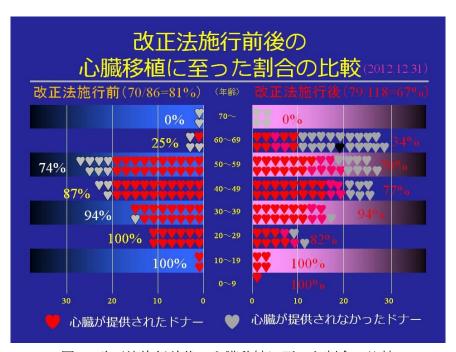


図 8. 改正法施行前後の心臓移植に至った割合の比較



図 9. 脳死ドナー1 人の方から移植された平均臓器数の推移

4. 小児ドナーからの脳死臓器移植

法改正により、15 歳未満からの脳死臓器提供が可能となってから 2 年以上が経過した、2011 年 4 月 13 日に 15 歳未満のドナーから脳死臓器提供が行なわれました。その後、同年 9 月 4 日に $15\sim18$ 歳の児童から、ついに 2012 年 6 月 15 日に 6 歳未満の小児から脳死臓器提供が行なわれました(表 1)。

その結果、7 名の児童が心臓移植を、3 の児童が肝臓移植を受ける事ができました。成人の心臓移植の場合、平均待機期間が 1000 日を超えていますが、心臓移植を受けた初期の 4 名の待機期間は 1 年以内であり、小児ドナーの心臓が小児レシピエントに優先的に配分されるルールが有効に機能していると考えられました。しかし、最近は小児の待機期間も長くなり、最近の 3 名の待機期間は 2 年以上となっています。

表 1. 改正法施行後の児童からの脳死臓器提供

2011.4.13 2011.9.4 2012.6.15 2013.5.11 2013.8.10 2013.12.7 2014.7.25 ドナー年齢 10-15歳 6歳未満 15-18歳 15-18歳 10-15歳 10-15歳 10-15歳 10代男児 10代男児 10代男児 10代女児 <10歳女児 10代女児 10代男児 (237日) (341日) (267日) (264日) (865日) (871日) (940日) 心臓 強心剤 強心剤 NiproLVAS Status 2 NiproLVAS NiproLVAS NiproLVAS 大阪大学 大阪大学 東京大学 国循 東京大学 岡山大学 大阪大学 両肺 50代女性 40代女性 30代女性 <10歳女児 肝臓 20代男性 <10歳女児 60代男性 30代女性 40代男性 10代女児 30代女性 膵腎同時 30代女性 30代女性 40代女性 40代男性 膵単独 60代女性 腎臓 60代男性 60代女性 40代女性 50代男性 40代男性 (2腎) 小腸 30代女性

児童からの臓器提供

臓器移植法改正後の課題

1. 移植施設における課題

改正法施行後、脳死臟器提供は 40-50 件に増加し、一人のドナーから平均 4 名強の患者に臟器が移植されていますので、脳死臟器移植件数は 230 件以上増加しました。年に 10 件前後の脳死臟器提供でも、一つの移植施設で同日に4 名の臟器移植(大阪大学で2 回) が行われたり、同時に 2 件以上の脳死臟器提供が 6 回あったりするのを考えますと、どれだけの移植施設がこの増加に対応できるかが問題であります。移植施設毎の体制整備とともに、臓器毎に移植実施施設の拡大が必要だと思われます。今後とも、摘出時、移植時の移植施設の連携の充実も重要な課題です。

臓器提供の増加に伴い、待機期間は短縮されますが、臓器移植希望者も増加しますので、 一層待機患者は増加することになると思います。また、小児の心臓移植・肺移植も可能に なるので、その対応も重要です。 また、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り、2011年に日本移植学会を中心とした移植関連学会がレシピエントコーディネーターの認定を開始しました。2012年4月から移植後患者管理料が新設され、ようやく社会からレシピエントコーディネーターの意義が認められたといえると思います。

脳死下での腎単独の提供も増加傾向にありますので、確実な摘出手技を普及させること が急務ですので、様々な研修会が計画されています。

2. (公益社団法人) 日本臓器移植ネットワーク (JOT) における課題

脳死臓器提供が家族の承諾でできることになりましたので、ドナー家族の心の負担が増加することが危惧されています。従って、きっちりと家族の意思を汲み取ることのできる、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くてはならないのです。移植医療関係者・行政の中には、臓器提供の承諾がたくさん得られるコーディネーターを優れていると評価する人もいるようですが、そのようなことで問題であると考えています。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らっしゃるかを理解できることが、ドナー移植コーディネーターにとって最も重要な資質であると考えています。

①ドナー移植コーディネーターの増員

改正法施行前の 2010 年 4 月に、日本臓器移植ネットワークコーディネーター (JOTCo) の各種業務時間、脳死臓器提供時の対応人数・時間などを分析して、JOTCo は現在の 21 名から最低 50 名に増員する必要があると算定しました。全米の、臓器提供機関 (OPO) に所属するドナーコーディネーター数が、年間の心臓移植件数とほぼ同じであり、多臓器提供数と同数のコーディネーターが必要であると考えますと、実は 50 名でも少ないのです。しかし、改正法が施行され 4 年以上経った現在のコーディネーター数は 36 名しか採用されておらず、一人前の JOTCo になるには最低 3 年を要することを考えますと、まったく人数が足りない現状にあるといわざるを得ません。

②ドナー家族支援専任コーディネーター

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ります。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、十分とは言えません。また、ドナー家族によっては、死別による悲嘆から PTSD (Posttraumatic stress disorder、心的外傷後ストレス障害)に陥っていらっしゃることもあり、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ります。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す。

③移植医療関係者の研修センター

JOTCo、都道府県Coのみならず、院内Coなどの臓器提供に係る医療者の教育を専門的に行うセンターの設置も必要です。Co毎に役割が異なっており、それに応じた教育を

行う体制が必要でしょう。また、提供施設の医療者についても、脳死判定の実施方法、ドナー評価・管理、摘出手術時の呼吸循環管理、グリーフケアなどを研修することができれば有用だと考えています。一般市民、学生の教育機関としても利用可能と考えます。

④ドナー評価・管理: メディカルコンサルタントの役割

ドナーの御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す。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 5 臓器を越え、世界一です。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りません。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・管理を行っていますが、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す。

3. 臓器提供施設における課題

①臓器提供を行うための院内体制整備

法改正前は、意思表示カードの提示があって初めて脳死臓器提供に進んでいましたが、 法改正により、現在の心停止腎提供と同じタイミングで臓器提供のオプション提示を行う ことになりましたので、様々な点で脳死臓器提供の流れが変わりました。しかも、2012 年 5 月から、脳死臓器提供施設が脳神経外科基幹施設・研修施設に拡大されましたので、800 以上に及ぶ施設で、脳死と心停止後提供の両方に対応する施設が必要になりました。

臓器提供にご協力いただける施設では、施設に応じた、マニュアル等の整備、シミュレーションを行っていただくことを希望します。

②児童からの臓器提供のための体制整備

児童については、すでに 6 歳未満の脳死判定基準・被虐待児の対応マニュアルなどが整備され、158 の小児脳死臓器提供施設が名乗りを上げています。結果、改正法施行後 3 件の児童からの脳死臓器提供が実施されました。しかし、まだ多くの臓器移植を必要とする小児が死亡しているのが現状だと思います。

児童からの臓器提供は、脳死・心停止後を問わず、日常の被虐待児の対応ができることが必須となっており、様々な規則がありますので、成人よりもさらに綿密な体制整備が必要です。日頃から、児童相談所、警察などと連携して、虐待を受けた子供さんが重症になる以前に、その子供さんを救命できる体制が求められています。

③院内移植コーディネーターのあり方

臓器提供に関する院内体制整備を行なうためには、臓器提供に関わる施設内に院内コーディネーターを設置することが重要です。しかし、施設毎に人数、業務などが異なり、ほとんどの院内コーディネーターが兼務であるため、院内コーディネーターとしての日常の業務、臓器提供時の業務を問わず、活動しにくい状況にあります。また、我が国には確立された院内コーディネーターの教育・研修システムがまだありません。そのため、筆者の所属していた重症臓器不全治療学寄附講座では、2012 年春からエクステンション講座「移

植医療システム特論」を開講し、院内コーディネーターの教育・研修システムの体制整備に 取り組んでいますが、国レベルの体制整備が急務と考えられます。

当然のことですが、救急の現場において、まずは救える命を可能な限り救うことが重要です。しかし、それでも残念ながら亡くなる方がいらっしゃいます。そのような患者さんがいらっしゃった時に、そのご家族とその方の最期をどのように看取るのかが重要です。しかし、我が国では、その場に関っている医療者が、その人々のできる範囲内で対応されているのが現状かと思います。是非、国レベルで、看取りの医療をそうするか、この機会に考えてほしいと期待しています。院内移植コーディネーターは、このような看取り医療を行う中で、臓器提供をして誰かを助けたい、又はどこかで体の一部でも生きていてほしいという家族の思いがあったときに、その思いを叶えるのが、院内コーディネーターの仕事ではないかと考えています。院内コーディネーターは、臓器提供の有無に関係なく、亡くなる方、そして家族に寄り添えるような仕事であると思います。

4. その他の課題:

①普及啓発

「提供したい」、「提供したくない」、「移植を受けたい」、「移植を受けたくない」という 気持ちは、まったく対等な気持ちですが、移植医療に関する十分な知識がないと、思いつ かない気持ちだと思います。従って、一般市民の啓発、学校教育を充実させる必要があります。その上で、運転免許証や保険証の裏、日本臓器移植ネットワークのホームページなどに意思表示をしてもらうことが重要です。「提供は人間として優れている行為なので提供しましょう」という教育はするべきではなく、各個人が他人に捉われることなく、自分の意思を表示できるような普及啓発が大切です。

②ドナー・ドナー家族の顕彰

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す。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なることを期待しています。

I. 心 臓

1. 概 況

- 心臓移植は、現存するいかなる内科的・外科的治療を施しても治療できない末期的心不 全患者に対して、脳死となったドナーから摘出した心臓を移植することにより、患者の 救命、延命、およびクオリティ・オブ・ライフ(QOL:生活の質)を改善することを 主たる目的として行われます。
- 現在、国内で心臓移植実施施設(11歳以上の患者)として認定されている施設は、国立循環器病センター、大阪大学、東京大学、東北大学、九州大学、東京女子医科大学、埼玉医科大学、北海道大学、岡山大学の9施設です(2014年9月30日現在)。
- 法改正に伴い、身体の小さな小児(10歳未満:10歳以上はこれまでも成人のドナーからの心臓の提供が可能)の心臓移植が国内でも実施できるようになりました。10歳以下の小児の心臓移植を実施してもいい施設は、国立循環器病センター、大阪大学、東京大学、東京女子医科大学の4施設です(2014年9月30日現在)。
- 改正臓器移植法施行後、脳死臓器提供が増加したことに伴い、心臓移植の実施数も増加 しまし、2013年は37件でした(図1)。

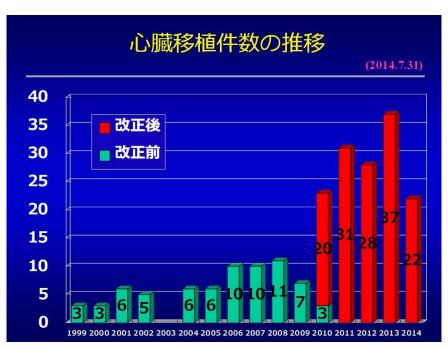


図1. 心臓移植件数の推移

● 心臓移植希望者の日本臓器移植ネットワークへの登録は、「臓器移植に関する法律」が 施行された1997年10月から開始されました。1999年2月28日に1例目が実施されてから、 15年が過ぎ、2014年7月末までに207件の心臓移植が実施されています(国立循環器病 センター61人、大阪大学60人、東京大学49人、東京女子医科大学13人、九州大学10人、 埼玉医科大学5人、東北大学8人、岡山大学1人、北海道大学2人)。2014年1月に入り、 北海道大学でも心臓移植が実施されましたので、すべての認定施設で心臓移植が実施さ れたことになります。 ● 改正後の特徴として、東京大学の心臓移植件数の増加があげられます。

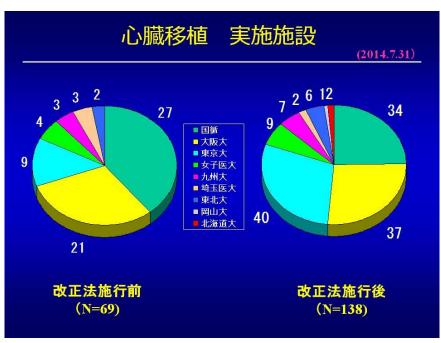


図2. 心臟移植実施施設

● 国内での心臓移植が非常に困難な10歳未満の小児を含め、156人が1984年から2013年 12月末までに海外で心臓移植を受けていますが、イスタンブール宣言、改正法施行に伴って減少傾向にありました(特に成人の渡航移植が激減し、2013年は全て小児でした)。しかし、小児の脳死臓器提供の件数が増えないため、2014年には海外渡航する小児が増え、9月末時点で2013年と同じ4名の小児が米国で心臓移植を受けています(図3)。



図3. 海外渡航心臓移植実施数の推移

● 法制定後2013年12月末までに海外渡航心臓移植を希望した小児患者(渡航時18歳未満)は130人に上り、82人が心臓移植を受けました(うち9人は移植後死亡)が、27人は渡航前に、14人は渡航後待機中に死亡しています(図4)。

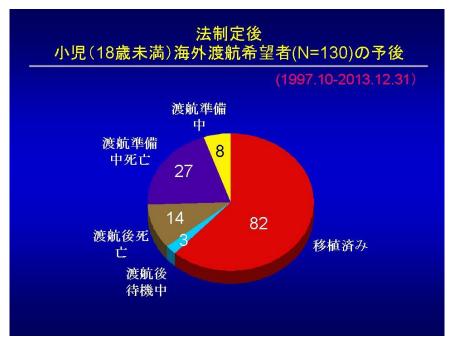


図4. 法制定後 小児 (18歳未満) 海外渡航希望者の予後

● 国内において、登録時点で10歳未満男児・女児各1人と、登録時点で10歳~18歳未満の 17人(女児6人、男児11人)(計19人)が心臓移植を受けています(2014年9月30日現 在)。移植後11年目に腎不全で死亡した一人を除く18人が生存しています。

2. 適 応

- 適応疾患は、従来の治療法では救命ないし延命が期待できない重症心疾患で、(1) 拡張型心筋症及び拡張相肥大型心筋症、(2) 虚血性心筋疾患、(3) その他、日本循環器学会および日本小児循環器学会の心臓移植適応検討会で承認する心臓疾患です。
- 末期的心不全の薬物治療が近年飛躍的に進歩したため、適応条件として心機能的側面 に加え、以下のような条件があげられています。
 - 長期間またはくり返し入院治療を必要とする心不全
 - β遮断薬およびACE阻害薬を含む従来の治療法ではNYHAIII~IV度から改善しない 心不全
 - 現存するいかなる治療法でも無効な致死的重症不整脈を有する症例で、年齢は60歳 未満が望ましい。
- 運動耐容能を重視し、最大酸素摂取量peak VO₂が14.0 l/min/kg以下を適応としています。
- ただし、以下のような場合には適応となりません。
 - ・ 心臓以外の重症疾患(肝腎機能障害、慢性閉塞性肺疾患、悪性腫瘍、重症自己免疫疾患など)
 - 活動期の消化性潰瘍や感染症、重症糖尿病、重度の肥満および重症の骨粗鬆症

- アルコール・薬癖、精神神経疾患
- 重度の肺高血圧(最近生じた肺梗塞、高度の不可逆性肺血管病変などで、薬剤を使用しても肺血管抵抗係数が6単位以上、または経肺動脈圧較差が15mmHg以上)
- 2013年2月1日から、60歳以上65歳未満の患者も、心臓移植希望者として日本臓器移植ネットワークに登録することが出来るようになりましたが、60歳未満で登録した患者の方が優先されるレシピエント選定基準になっているので、60歳以上で登録された患者で心臓移植を受けた患者はありません。尚、登録時点で60歳未満であった患者で、心臓移植を受けた時に60差以上になっていた患者も11人です(女性3人、男性8人)。

3. 年間移植件数

- 国際心肺移植学会の統計によると、全世界で1982年から2012年6月末までに計111,068 件の心臓移植(年間約4,000件)が行われています。アジア各国でも多くの心臓移植が 行われており、台湾で1,064件(2011年12月末:2004年を含まず)、韓国664件(2012 年12月末)、タイで162件(2003年末)の心臓移植が行われています。
- 特に韓国では2000年に臓器移植法が制定された後、一時的に心臓移植数は減少しましたが、2005年に方が改正され、2011年に韓国臓器斡旋機関(KODA)が発足から脳死臓器提供が増加しました。2013年の脳死臓器提供は韓国416件、台湾202件(日本47件)で、2013年には韓国で127件、台湾で77件の心臓移植が行われています。

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
韓国心臟移植症例数	31	30	34	14	21	11	15	23	26	29	50	84	65	73	98	107	127
台湾心臟移植症例数	66	54	41	43	52	28	68	_	87	72	74	84	90	81	89	76	77

- 2009年の人口100万人あたりの心臓移植実施数を比較すると、アメリカやヨーロッパ各国が5-6人であるのに対し、日本は0.05人で、法改正後増加しましたが、それでも0.23人でした。台湾3.8人、韓国2.2人(共に2012年)と比較しても少ない状況です
- 一方わが国では、法施行後2014年7月31日までに、国内では207人(他に2人心肺同時移植)、海外渡航(アメリカ、ドイツなど)では160人(登録患者49人を含む)が心臓移植を受けました。
- 旧臓器移植法が施行され、心臓移植の治療効果が一般国民に知られようになったにもかかわらず、脳死臓器提供が伸び悩んだ結果、旧法成立後却って海外渡航をうけた患者は増えました。国内で心臓移植の受けられなかった10歳未満の小児に限らず、国内で心臓移植可能な、体の大きな小児や成人の方が海外で心臓移植を受けています。しかし、2008年5月にイスタンブール宣言(自国内で死体臓器提供を増やしなさいと言う宣言)が出され、ヨーロッパ、オーストラリアなどが日本人の受け入れを禁止した影響もあって、2009年をピークに海外渡航心臓移植件数は減少しています(図3)が、2014年には再び増加傾向にあります。
- 国内で心臓移植を受けた人は、6歳未満で心臓移植を受けた1人を除いた全て患者が移植 直前の医学的状態の緊急度が非常に高いstatus 1の患者さんで、207人のうち188人 (90.8%)に補助人工心臓(LVAS)が装着されていました。それに対し、米国では年

- 間約2,200件の心臓移植が行われていますが、status 1の患者はその62%で、補助人工心臓を装着されている患者は45%でした。
- 国内で心臓移植を受けた人の待機期間は、平均977日(29~3,838日)で、status 1での 待機期間は平均866日(29~1,707日)、機械的補助期間(補助人工心臓の装着期間)は 平均894日(20日~1,738日)でした。米国のstatus 1の患者の待機期間56日と機械的補助期間50日に比較して、極めて長いのが特徴です。
- 長い間、国内で保険適用されている補助人工心臓は体外式のものしかなく、補助人工心臓装着後に心臓移植を受けた188人の内、体外式国循型LVASが102人です。2010年12月8日にEVA HeartとDura Heartが薬事承認され、保険で4月1日から使用できることになり、さらにHeartMate-II、Jarvikなどの埋め込み式LVASも認可されてきましたので、最近では埋め込み式LVASの患者が大多数を占めるようになりました(図5)。

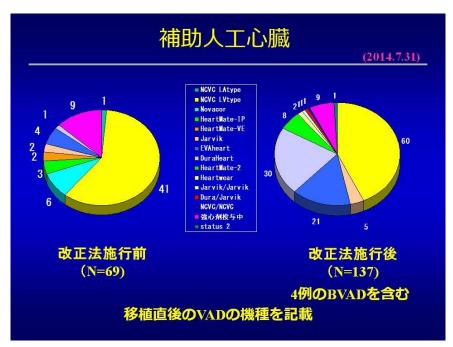


図5. 補助人工心臓

- 年間の心臓移植件数は、徐々に増加していましたが、法改正までの2008年の11件が最高でした。2003年に1件も心臓移植が行われませんでしたので、2004年以降の平均待機期間は1000日近くになり、ほとんど全ての人が補助人工心臓の装着されている患者になってしまいました。
- 改正法が施行され心臓移植実施件数は増加しましたが、待機日数が飛躍的にほとんど変わっていないのが現状です(図6)。それどころか、心臓移植希望者も急増していますので、待機期間はさらに延長すると予想されています(今LVASを装着した場合、心臓移植が受けられるのは約4.5年後)。



図6. 心臓移植年間施行数とstarus 1 平均待機日数

 ● 改正法施行後、尊いご両親・ご家族の決断により、7人の児童から脳死臓器提供があり、 7人の患者(登録時10~18歳未満6人:10歳未満1人)が心臓移植を受けることができま した。しかし、まだ体の小さな子供は、いまだに一縷の望みをかけて海外で心臓移植を うけるために渡航しているのが現状です。

4. 移植待機者数

- 様々な研究結果から、国内の心臓移植適応患者数は年間228~670人であると推定されています。
- UNOS (全米臓器分配ネットワーク) の1999年の資料から心筋症で移植を希望した患者数を計算すると3,245人となり、人口当たりの患者数で換算すると、日本で心臓移植が必要な人は約1,600人いることになります。
- 上記の日本人の統計は、60歳未満を心臓移植の適応と考えて調査したものです。2013年2月から60歳以上の患者も心臓移植の適応となり、登録できるようになります。そうなりますと、重症拡張型心筋症の発症年齢のピークが50歳代にあること、高齢で心不全となる虚血性心筋症の患者が適応となることを考慮すると、年齢が5年引き上げられることで、心臓移植適応患者は2倍程度、即ち年間500-1300人程度になると予想されています。
- 心臓移植の再開に伴い心臓移植希望の待機患者数は次第に増加し、2014年9月末までに 857人が心臓移植候補として登録されました。原疾患の90%以上は拡張型心筋症あるい は拡張相肥大型心筋症です。そのうち、国内で213人に心臓移植(この他に2例心肺同 時移植)が行われましたが、49人は渡航移植し、233人は待機中に亡くなっています。
- 改正法施行後(2010年下半期)心臓移植件数は増加しましたが、登録患者も同時に急増しています。残念ながら待機中に死亡する患者も心臓移植件数と同程度ありますので、心臓移植の件数の増加に伴い、待機患者の数は1年余り頭打ちになっていました。しか

し、2011年からまた一気に登録患者が急増しています。2013年2月から60歳以上の方の登録が始まったので、この増加も一層大きくなることが予想されます。

5. 待機中の死亡者数

- 心臓移植が必要と考えられている、β遮断剤、ACE阻害剤などの薬剤に抵抗性の心不全 患者さんの予後は不良で、1年生存率は50%前後しかありません(つまり1年以内に半 数の患者さんが死亡します)。
- 先に述べた新規患者数から計算すると、心臓移植の適応がありながら亡くなっている人が毎年228人から670人いると推定されます。
- 2014年9日末までの登録待機患者857人の中で、233人が亡くなっています。
- 心臓移植適応患者は、年齢60歳未満に限っても、年間400前後いますが、年間登録されている人は30-60人です。即ち、残りの人は、心臓移植が必要だとも告げられずに亡くなっていると考えられます。心臓移植が適応となる患者の1年生存率は50%ですので、心臓移植を受けられる人が年間35-45人(国内30-40人、海外5人程度として)ですから、毎年350人前後の心臓移植適応患者が移植を受けられずに亡くなっていることがわかります。

6. 移植成績

● 国内で2014年7月末までに心臓移植を受けた207人のうち、これまでに16人が死亡されました(移植後38日目に移植心不全で1人、17,67日目に多臓器不全(MOF)で1人ずつ、2,2,4,8ヶ月、2,2,4,4年目に感染症1人ずつ(計7人)、2年に不明死、7年目に移植心冠動脈硬化症1人、4年目と10年10ヶ月目に悪性腫瘍(各々悪性リンパ腫と胃癌)で2人、11年目に腎不全で1人が死亡)が、残りの191人は生存し、最近心臓移植を受けた数名以外は外来通院しています(2014年9月末現在)。生存率は5年90.7%、10年88.4%、15年生存率77.4%です(図7)。

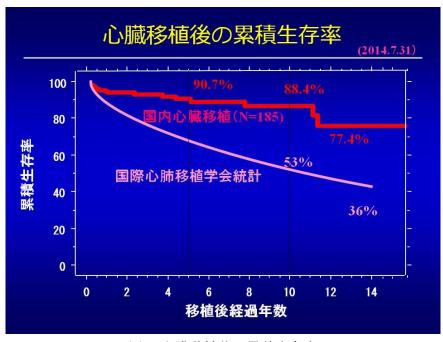


図7. 心臓移植後の累積生存率

- 2014年9月末までに海外で心臓移植を受けた160人のうち、8人が帰国前に死亡しています(急性拒絶反応4人、術後多臓器不全3人、出血1人)。最近心臓移植を受けた3人を除く49人帰国しましたが、2014年9月末現在で24人(帰国前死亡を含む)が亡くなっています。法改正前の35人の生存率は1年94.6%、3年94.6%、5年86.5%、10年67.6%、15年67.6%、20年67.6%、法改正後の109人の生存率は1年94.5%、3年92.4%、5年89.7%、10年87.2%で、法改正後さらに成績は向上しています。
- 国際心肺移植学会の統計によると、2003年から2010年6月までの5年半の間に心臓移植を受けた人の14,021人の生存率は3ヶ月89.2%、1年84.4%、3年78.1%、5年72.5%でした(ISHLT 2011.6)。
- 心臓移植後現在生存中の人の中で最長生存例は27年11カ月といわれています (Terasakiら、2004)。
- 法制後2013年12月末まで脳死下臓器提供した方は251人で、その内187人(2人の心肺 同時移植を含む)に心臓が移植されましたが(提供率74.5%)、移植した心臓の不全で 死亡した1人だけです。UNOSのデータによると、2013年に8,267人の脳死ドナーから 2,582人に心臓が移植されましたが(提供率31.2%)、移植後3ヶ月以内の死亡を7%に認 めました。

7.費用

- 2006年4月1日から、全ての心臓移植実施認定施設において、心臓移植が保険適用となりました。2012年4月に診療報酬の点数が増点されましたので、心臓移植手術費 1,929,200円、心臓採取術費627,200円、脳死臓器提供管理料200,000円と決まりましたが、患者さんの身体障害等級(ほとんどは1級)、収入によって自己負担分は変わります。 多くの場合、自己負担は発生しません。
- 移植希望者が住民税非課税世帯であり、その公的証明がある場合、登録料、更新料、コーディネート経費は全額免除されます。また、自分自身や家族のために支払った医療費 (新規登録料・更新料・コーディネート経費を含む)の合計額から保険金などで補填される金額を差し引いた額が10万円を超える場合に、所得税の医療費控除の対象となっています。

	費用	
登録費	3 万円	患者負担
更新費	5000 円	患者負担
待機中治療		ほぼ全額保険給付(1級)
移植手術	250-300 万円	ほぼ全額保険給付(1級)
臓器搬送	0-650 万円	療養費払い
臓器斡旋費	10 万円	患者負担
入院治療	600-800 万円	ほぼ全額保険給付(1級)
外来治療	月 20-30 万円	ほぼ全額保険給付(1級)
滞在・通院費		患者負担

- 重症心不全のために高度医療を受けている場合、身体障害者1級に相当しますので、患者さんが18歳以上の場合には身体障害者福祉法による更生医療、18歳未満の場合には児童福祉法による育成医療の対象になり、医療費の自己負担分は公費によりほぼ全額が賄われます(但し、その患者さんの健康保険の種類や所得によって、自己負担がある場合があります)。従って、待機中に主治医と相談して、身体障害者(心機能障害)の手帳を取得してください。なお、育成医療は住所地を管轄する保健所に、身体障害者手帳及び更正医療は市町村の社会福祉課に申請してください。
- 心臓移植の場合、いわゆる治療費とは別に、心臓摘出のために派遣された医療チームの 交通費ならびに臓器搬送費(チャーター機の場合には100~650万円)を一旦支払って いただかなくてはなりません。個々の患者で支払い金額などが異なるため、一律に保険 請求できないからです。この費用については、療養費払いとなり、一旦患者さんが支払 った後、自己負担分(約3割)を除いた額が返還されます。
- 尚、16歳未満で心臓移植を受けられた場合には、上記の臓器搬送費他、様々な費用を支援してくれる基金が誕生しました。詳細は産経新聞 明美ちゃん基金のホームページ http://sankei.jp/pdf/20120717_akemi.pdfをご覧下さい。これまでに、2名の方が明美ちゃん基金の補助を受けています。
- 海外渡航心臓移植に関わる費用は年々増加し、渡航前の状態、渡航先によって差がありますが、待機中・移植前後・外来の費用を含めて8,000万円~2億円が必要です。最近では自費で費用を賄う人は減少し、ほとんどが募金または基金からの借入に頼っているのが現状です。

8. 海外渡航心臓移植の問題点

- 2008年5月にイスタンブールで移植医療に関する国際移植学会と世界保健機構 (WHO) の共同声明が出されましたが、臓器移植は自国内で行うように指針が出されました。
- そのため、2009年10月の時点でヨーロッパ全土、オーストラリアは日本人の移植を引き受けないことを決めています。現在、日本人を受け入れてくれている国は、米国とカナダだけです。
- 米国、カナダでは、移植施設ごとにその前年度に施行した心臓移植件数の5%だけその 国以外の人の移植をすることが認められています。
- 米国が海外から心臓移植を希望する人を受け入れるのは、米国国籍を持たない人が米国で脳死臓器提供を行なうことがあり、脳死臓器提供全体の10-15%を占めるからです。 そのため、米国籍を持たない人にも心臓移植の機会を与えてくれています。これは、決して、日本のように医療レベルも高く、経済的に豊な国の患者を受け入れるためのルールではないのです。
- しかし、米国で行われた米国人以外の小児の心臓移植件数の推移を示しますが、日本の臓器移植法施行後増加しており、そのほとんどが日本人の小児です(図8)。



図8. 米国における海外渡航小児心臓移植実施数の推移

● その間に、米国で心臓移植を受けた小児は年間300人程度ですが、同時に60-100人の小児が待機中に死んでいることを忘れてはいけません(図9)



図9. 米国における小児心臓移植待機中の死亡者数の推移

Ⅱ. 肝臓

1. 概 況

- 肝臓は極めて多様な機能を営む臓器であり、現在の科学技術をもってしても、人の命を 支えうる人工肝臓を作ることはできません。従って、末期肝不全に陥った患者さんを救 う方法は、今のところ肝移植しかありません。
- 「臓器移植に関する法律」の施行後、本邦では2013年12月31日までに216例の脳死肝移植が実施されています。脳死肝移植実施施設は岩手医科大学、愛媛大学、大阪大学、岡山大学、金沢大学、九州大学、京都大学、京都府立医科大学、熊本大学、慶應義塾大学、神戸大学、独立行政法人国立成育医療研究センター、自治医科大学、順天堂大学、信州大学、千葉大学、東京大学、東京女子医科大学、東北大学、長崎大学、名古屋大学、広島大学、北海道大学、三重大学の22施設です(五十音順)。
- 我が国では1989年より、血縁者、配偶者等が自分の肝臓の一部を提供する生体部分肝 移植が行われています。脳死肝移植が開始された後もその数が少ないため、生体部分肝 移植の症例数は年々増加していました。脳死肝移植が数多く行われる欧米では、生体部 分肝移植はあまり行われませんでしたが、近年のドナー不足から症例数が増えています。 しかし、国の内外で生体肝ドナーの死亡があり、程度の差はあるものの少なからぬ合併 症も報告されています。生体肝ドナーに対する長期的管理のあり方について議論されて います。

2. 適 応

- 進行性の肝疾患のため、末期状態にあり従来の治療方法では余命1年以内と推定される もの。ただし、先天性肝・胆道疾患、先天性代謝異常症等の場合には必ずしも余命1年 にこだわりません。
- 具体的には以下の疾患が移植の対象となります。
 - (ア) 劇症肝炎
 - (イ) 先天性肝・胆道疾患
 - (ウ) 先天性代謝異常症
 - (工) Budd-Chiari症候群
 - (才) 原発性胆汁性肝硬変症
 - (カ) 原発性硬化性胆管炎
 - (キ) 肝硬変(肝炎ウイルス性、二次性胆汁性、アルコール性、その他)
 - (ク) 肝細胞癌 (遠隔転移と肝血管内浸潤を認めないもので、径5cm 1個又は径3cm 3個以内のもの)
 - (ケ) 肝移植の他に治療法のない全ての疾患
- 年齢制限:おおむね70歳までが望ましいとされています。

3. 累積、年間移植件数

● 2013年末までの総移植数は7,474 であり,ドナー別では,死体移植が219(脳死移植216,心停止移植3),生体移植が7,255 でした。また,初回移植7,239,再移植223,再々移植12 でした(死体移植がおのおの173,39,7,生体移植がおのおの7,066,184,5)。

1997年臓器移植法施行後の約16年の間に、216人の方々が脳死肝移植を受けられました。図1に、脳死、生体別に2013年末までの本邦での年間移植数の推移を示します。1989年の開始以降右肩上がりで増加してきた生体肝移植数は、2006年に初めて減少に転じその後若干増加しています。 脳死肝移植数は2009年までは年間2~13にとどまっていましたが2010年に改正法が施行されて以後、年間40例と増加しました。一方で生体肝移植は2005年の年間566例をピークにそれ以降は若干の減少に転じ、ここ数年は年間400例前後で推移しております。

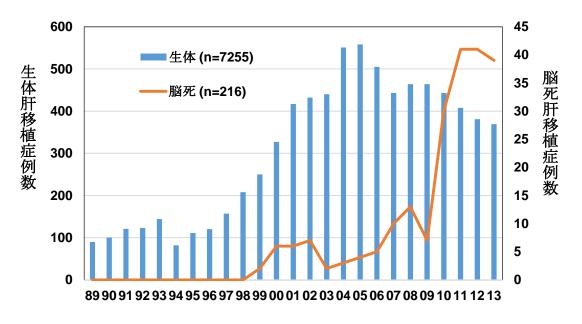


図1. 日本における肝移植数

● 米国のOrgan Procurement and Transplantation Network (OPTN)の統計によると、米国で2013年一年間に6455 件の肝移植が行われ、そのうち死体肝移植(脳死ドナー又は心停止ドナーからの肝移植)が6,203例、生体肝移植が252例でした。脳死肝移植はここ数年6000例超が一定して施行されています。生体肝移植は2001年の524をピークに半減しました。近年は年間250例前後が施行されています。日本と米国の生体移植と脳死移植の関係は全く反対です(図2)。

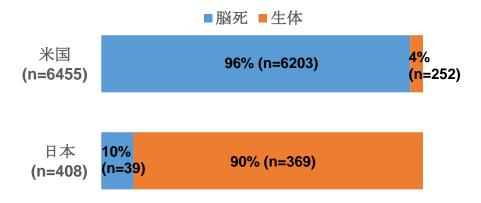


図2. 脳死肝移植と生体肝移植の割合:2013年の日米の症例数の比較

4. 移植患者の性別・年齢と生体ドナー続柄

● レシピエントの性別と年齢の分布は死体からの移植では50歳代をピークに成人症例が多く、生体では10歳未満が最多で、成人では50歳代がピークでした。性別の偏りはありません。レシピエントの最低齢は生後9日、最高齢は72歳11ヶ月でした(いずれも生体移植)。

生体ドナーの続柄は、小児では、両親が95%と大半を占めた。一方、大人では、子供(43%)、配偶者(23%)、兄弟姉妹(18%)、両親(10%)の順でした。

5. 移植肝の種類

生体移植では、左葉グラフト、右葉グラフトがほぼ同等に行われそれぞれが36%を占め、外側区域グラフト(25%)がこれに次いでいます。生体肝移植における全肝グラフトはすべてドミノ移植によるものです。なお、ドミノ移植は合計41 が施行されており、全肝以外のグラフトは、右葉9、左葉(+尾状葉)7 でした。また、1 人のレシピエントが2 人のドナーから肝の提供を受けるいわゆる「dual graft」が2 例あり、いずれも右葉と左葉を提供されました。

脳死移植では、全肝移植が179例と大半を占めましたが、いわゆる分割肝移植として外側区域グラフト10例、左葉グラフト7例、右葉系グラフト21例も用いられています。小児に対しては、分割肝をさらにサイズダウンするmonosegment肝移植も2例行われました。 (用語説明)分割移植:脳死ドナーからいただいた全肝を左と右の二つに分割して二人の患者さんに移植する方法。

6. 移植待機者数、待機日数

- 2014年7月31日の時点で、409人が脳死肝移植を希望して待機中です。
- 肝移植の対象となる各疾患毎の患者数は表1のように推定されています。
- 2011年10月から医学的緊急度が新しくなり、劇症肝炎が10点、慢性肝疾患の重篤な肝不全状態の8点が追加されました。
- 2011年10月に改定された新たな医学的緊急度の導入移行、2014年5月31日までに国内 で脳死肝移植を受けた106例のうち、移植までの待機期間は平均377日でした。医学的 緊急別では、10点が33.3日と一番短く、8点が468.9日、6点が1536.8日でした。劇症肝 炎など転帰が短い疾患の場合、長期の待機に耐えることができず、多数の待機患者が待 機期間中に死亡しています。(次項参照)。

表1 肝移植適応患者	す数の概算	(年間)
疾患	発生数	適応者数
胆道閉鎖症	140	100
原発性胆汁性肝硬変	500	25
劇症肝炎	1000	100
肝硬変	20,000	1,000
肝細胞癌	20,000	1,000
合計		約 2,200

表1 肝移植適応患者数の概算 (年間)

(市田文弘、谷川久一編 「肝移植適応基準」より)

7. 待機中の死亡

- 先に述べたように、肝移植が必要な患者さんは概ね余命が1年以内であり、待機期間が 長期にわたると、残念ながら死亡してしまいます。
- 表1から推定しますと、年間2,000人近くの方々が、肝移植の適応がありながら受ける ことができずに亡くなっていると推定されます。
- 過去に脳死肝移植を希望して日本臓器移植ネットワークに登録した2,076名(累計登録) のうち、2014年7月31日の時点で既に814人が死亡しています。その他では、30人が海 外に渡航して肝移植を受け、359人が生体肝移植を受けています。トータルで見ると、 脳死肝移植を希望して登録した人のうち、実際に本邦で脳死肝移植を受けることができ た人は241名(12%)に過ぎないのが現状です。(図3)

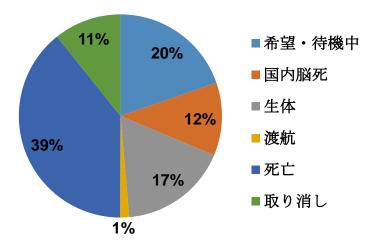


図3 脳死肝移植登録後経過 (日本臓器ネットワーク)

8. 移植成績

● 2013年末の集計では、国内で脳死肝移植を受けた95名の方々の累積生存率は1年86%、3年81%、5年80%、10年73%です。一方、生体肝移植後の累積生存率は、1年84%、3年80%、5年77%、10年71%、15年68%です。脳死移植と生体移植の差はありません(2014年集計、図4)。

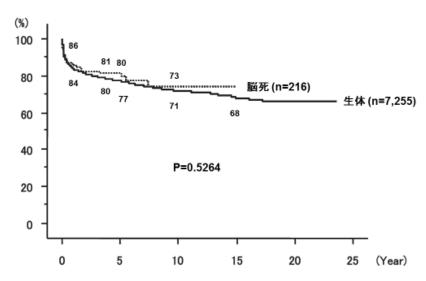


図4. 日本における肝移植の患者生存率 -生体肝移植 vs. 脳死肝移植-

- 生体肝移植における小児と成人の肝移植成績の比較で、小児の累積生存率は、1年89%、3年87%、5年86%,10年84%であるのに対し、成人の累積生存率は、1年81%、3年75%、5年72%,10年65%であり、小児肝移植の成績が有意に良好です(2014年集計、図5)。
- 肝移植後の世界最長生存年数は38年です(Terasakiら、2008年)。

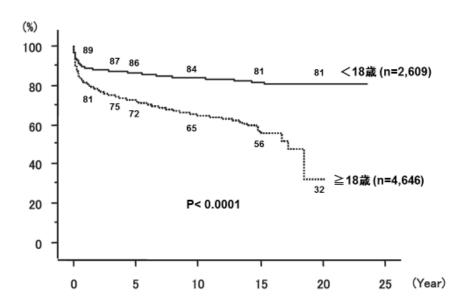


図5. 日本における肝移植の患者生存率 - 小児(<18歳) vs. 成人(≥18歳)-

● 生体肝移植では血液型が異なっていても移植が可能です。3歳未満では血液型が一致している場合と全く同じです。年齢が大きくなるにつれて特別な拒絶反応がおきるので免疫抑制療法を工夫して行います。成人ではかつて生存率は20%でしたが、2006年以降は、差はあるもののほぼ適合と遜色ないほどに改善しています。ただし、特別な薬剤や処置を必要とするため血液型不適合移植は施設が限られています。

9.費用

- 脳死肝移植については、2006年4月1日より漸く健康保険の対象となりました。臓器搬送費(100~250万円:搬送距離により異なる)は療養費として支給されます。
- 生体肝移植については、2004年1月1日より健康保険の対象となる疾患が大幅に拡大されました。保険適用の疾患は、先天性胆道閉鎖症、進行性肝内胆汁うっ滞症(原発性胆汁性肝硬変と原発性硬化性胆管炎を含む)、アラジール症候群、バッドキアリー症候群、先天性代謝性疾患(家族性アミロイドポリニューロパチーを含む)、多発嚢胞肝、カロリ病、肝硬変(非代償期)及び劇症肝炎(ウイルス性、自己免疫性、薬剤性、成因不明を含む)と定められています。また、肝硬変に肝細胞癌を合併している場合には、遠隔転移と血管侵襲を認めないもので、肝内に径5cm以下1個、又は3cm以下3個以内が存在する場合に限られています。なお、肝細胞癌について、術後の病理学的所見で上記の基準を超えていた場合や肝細胞癌の治療歴がある場合に肝移植に関する費用が支払われないことがしばしばあり医療現場の大きな混乱を招いていましたが、2007年6月20日よりこれらの症例に対しても支払われることが明文化され、患者さんにとって大きな福音となりました。一方で本邦では径5cm以下1個、又は3cm以下3個以内の基準を超える肝

細胞癌に対しても各施設の独自の適応基準に基づいて多数の生体肝移植が患者さんの 自己負担でなされており、その成績は保険適応のものと差がないことが報告されていま す。さらに、小児の肝芽腫も適応となります。

なお、上記以外の疾患では保険が適用されず、原則的に患者さんの自費負担となります。

10. その他

- 生体部分肝移植が肝移植の大部分を占める日本の状況は、世界的には極めて特異です。 以前から生体肝ドナーの死亡例が国外から報告されていましたが、2003年には国内で も初めての死亡がありました。また、肝提供後の生体ドナーには少なからぬ合併症のあ ることも明らかにされています。2009年の全国調査では、生体肝移植ドナー合併症に おいて、左側の肝臓と右側の肝臓を提供したドナーの間で差がなくなりました。右側の 肝臓を提供したドナーの合併症が減少しています。
- 2005年の厚生労働省の調査では、221人がアメリカ、オーストラリア、中国、フィリピンなどで肝移植を受けていますが、2008年のイスタンブール宣言により、ドナーについては各国が自給自足の体制を確立するように求められており、今後、渡航移植は制限されます。

● 免疫抑制剤服用中の患者さんの医療費

肝臓移植を受け、抗免疫療法を実施している方は、身体障害者手帳(1級)が交付されます。平成22年2月から申請受付が始まり、4月から交付が開始されました。肝移植術、肝臓移植後の抗免疫療法とこれに伴う医療については、障害者自立支援法に基づく自立支援医療(更生医療・育成医療)の対象になります。これは、肝移植後の入院費用と肝移植後の外来費用(免疫抑制剤のみ適用)に適応され、原則10%自己負担と自己負担の上限が低額に設定されています。また、一定の要件を満たす場合、自治体によっては、心身障害者医療費助成制度が利用できます。この場合、自己負担分に対する助成を受ける事ができます。ただし、自治体によって異なるので確認が必要です。

執筆 菅原寧彦、赤松延久

Ⅲ.腎臓

1. 概 況

- 腎臓は、生命維持の点から非常に重要な臓器であり、腎機能が何らかの病因で完全に廃 絶し生命維持が困難となった病態が、末期腎不全です。末期腎不全の治療法には、透析 療法(血液透析・腹膜透析)と腎移植の2種類があります。
- 透析療法では、生体内に蓄積された尿毒素ならびに水分を体外に除去することは可能ですが、造血・骨代謝・血圧調整などに関連した内分泌作用を補うことは現在の医療技術では不可能です。このことが透析療法に伴う合併症発現の原因となり、透析患者の生活の質を低下させています。
- 一方、腎移植は腎代替療法として理想的な治療法であり、少量の免疫抑制剤の継続的服用以外は、健常者と同様な生活が送れます。
- 腎移植には、移植腎提供者(ドナー)により生体腎移植と献腎移植があり、献腎移植には、提供時のドナーの状態により心停止下腎移植と脳死下腎移植があります。生体腎移植は、健康な親族(*)から移植腎提供を受けるので、ドナーとしての適応可否は慎重に検討されます。また、提供される腎は1つであり、1人の末期腎不全患者が腎移植を受けられます。一方、献腎移植では、1人のドナーから2つの腎臓が提供されることになり、2人の末期腎不全患者が移植を受けることができます。わが国では、献腎移植が少ないために生体腎移植の占める割合が多いのが現状です。生体腎移植では、親子間が多いですが、最近では夫婦間が多くなってきており、また、生体腎移植全体として血液型不適合移植が増加してきており、その移植成績もたいへん良好になってきております。
- 腎移植が肝移植あるいは心移植と大きく異なる点は、脳死下での提供以外に心停止下での提供を受けても移植が可能なことで、以前は献腎移植のほとんどが心停止下腎移植でした。改正臓器移植法施行後は脳死下腎移植が増えてきています。提供を受けた後の臓器の保存時間は短いほど移植後の機能回復は良好ですが、腎臓の保存時間は肝臓や心臓に比較して長く、最大48時間までは移植が可能とされています。
- 提供を受けた腎臓は、原則的に移植者(レシピエント)の左右いずれかの下腹部(腸骨窩)に収納され、腎動脈は内腸骨動脈あるいは外腸骨動脈へ、また腎静脈は外腸骨静脈へそれぞれ吻合され、さらに尿管は膀胱へ吻合されます。レシピエント自身の腎臓は、腫瘍や水腎症などの異常がない限り摘出する必要はありません。
- *日本移植学会倫理指針では、生体腎ドナーは、親族(6親等内の血族、配偶者と3親等内の姻族)に限定することが定められています。

2. 適 応

● 基本的に、すべての末期腎不全の患者が腎移植の適応になり得ますが、ドナー、レシピエントともに、活動性の感染症や進行性の悪性腫瘍を合併している場合は適応外となります。しかし、ドナー側にC型肝炎が認められても、レシピエント側にもC型肝炎がある場合には移植が可能と考えられています。

3. 年間移植件数 (表 1)

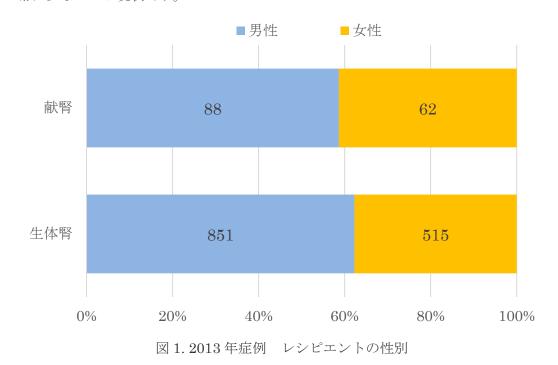
● 2013年の国内での腎臓移植件数を表1に示します。2013年の1年間で、生体腎移植1,431 例(90.2%)、献腎移植155例(9.8%)、合計1,586例が施行されており、前年より生体腎は増加、献腎は減少しています。(日本移植学会、日本臨床腎移植学会統計報告より)。献腎移植は、心停止下67例(4.2%)、脳死下88例(5.5%)の提供でした。2012年の移植件数、生体腎1,417例、献腎193例、計1,610例と比較すると、それぞれ、生体腎移植14例の増加、献腎移植38例の減少、合計では24例減少しました。献腎移植のうち、脳死下提供は11例増加しましたが、心停止下提供は49例と大幅に減少しました。

	腎移植件数
生体腎	1,431 (90.2%)
献腎 (心停止下)	88 (5.5%)
献腎 (脳死下)	67 (4.2%)
計	1,586

表 1. 2013 年の腎移植実施症例数

4. 移植患者の性別・年齢 (図 1、2)

- 腎移植レシピエントの性別は、生体腎では男性851例(59.9%)、女性515例(36.2%)、未 集計55例、献腎移植では男性88例(56.8%)、女性62例(40.0%)、未集計5例と、いずれも 男性が多くなっています。
- 腎移植レシピエントの平均年齢は、生体腎が45.3歳、献腎が47.6歳で、献腎のレシピエントは生体腎に比較して高齢となっており、この傾向はここ数年同じです。生体腎移植と献腎移植をあわせると40歳代がもっとも多く21.8%を占めています。10歳未満への腎移植数は生体腎移植が29例ですが、献腎移植は6例で、合計では35例(2.2%)と非常に少ないのが現状です。



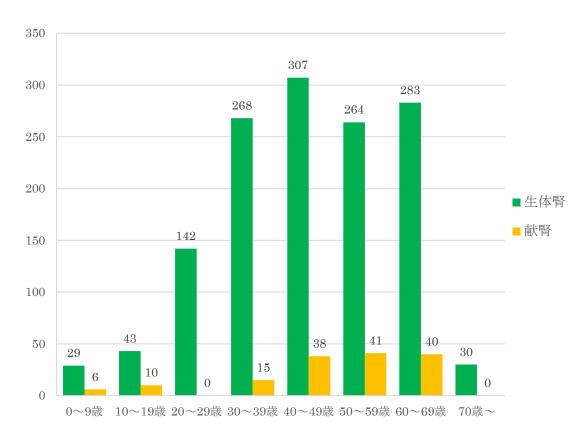
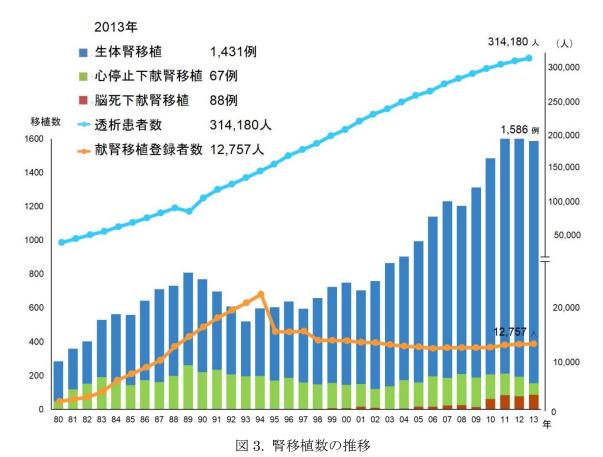


図 2. 2013 年症例 レシピエントの年齢

5.腎移植数の推移 (図3、表2)

● 2013年の腎移植数は1,586例で、前年より24例減少しています。1989年より4-5年間減少傾向にあった総移植患者数は次第に増加傾向にあり2006年には年間1,000例を超えました。移植数の増加は、献腎移植の緩徐な増加もありますが、最大の要因は生体腎移植数の増加であります。生体腎移植数が増加した原因として、夫婦間など非血縁間の移植、血液型不適合移植、高齢者の移植が増加していることが挙げられます。さらに、献腎移植を希望し腎移植登録しているにも拘わらず提供者が少ないために、生体腎移植に踏み切る症例もあることが予測されます。一方、2013年の献腎移植数は脳死下腎移植と心停止下腎移植を含めて155例で2012年の193例より44例減少していますが、これは脳死下での移植が増加したものの、心停止下での腎移植が大幅に減少したためによるものです。

なお、2013年末の透析患者数は314,180例で年々増加していますが、献腎移植希望登録数は12,757名となっています。



生体 腎移植 心停止下 腎移植 脳死下 腎移植

表 2 年次別腎移植患者数

6. 献腎移植待機者数•待機日数

- 2013年末で314,180人が透析療法を受けており、毎年増加傾向にあり、現在、国民405.2 人に1人が透析患者となります(日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況」2013年12月31日現在)。透析患者のうち12,757名(2013年12月31日現在)が献腎移植を希望して日本臓器移植ネットワークに登録を行っています。ただ、問題点は、提供者が少ないため献腎移植数が少なく、2013年は待機者12,757に対して155例の腎移植が施行されたのみであり、また待機日数の長い高齢者の割合が多くなってきていることです。
- 2013年に献腎移植を受けた方の平均待機日数は4,695日(12.9年)でした。そのうち16歳 未満は1,401日(3.8年)で、16歳以上では5,087日(13.9年)でした。これは2001年のレシピ エント選択基準により16歳未満の小児が選択される可能性が高いことを示しています。

7. 待機(登録)中の死亡者数

- 末期腎不全に対する治療法は、腎移植のみでなく代替療法として透析療法があるため、 腎不全自体で死亡することはほとんどありません。透析療法中の末期腎不全患者の死亡 原因は、心血管系疾患や感染症、悪性腫瘍といった透析療法による合併症、特に長期透 析による合併症がその主なものとなっています。
- 献腎移植を希望して臓器移植ネットワークに登録している待機患者は12,757名(2013年12月31日現在)ですが、これまで献腎移植を待ちながら合併症で死亡した患者数は2014年9月1日現在3,278名となっており、同時期までに献腎移植を受けられた3,131名とほぼ同数となっています。

8. 腎移植成績(レシピエント追跡調査)

● 2014年4月25日までに得られた累積追跡調査データのうち、日付や転帰の記載(入力) に関して不備のない症例について、2014年4月25日時点での患者および移植腎の転帰に ついて調査しました。その結果、生存生着中が13,814例、生存しているが移植腎は廃絶 している症例が4,567例、生存しているが移植腎の転帰が分からない症例が2,581例、す でに死亡している症例が3,927例、追跡不能が2,061例ありました。

年代別生存率・生着率の成績(図4、5、6、7)

- 腎臓移植は移植手術の向上、免疫抑制剤の開発により年代ごとにその生着率成績は改善されています。今回の調査では、1回目移植症例に限定し、その上で年代別生存率、生着率を~1989年、1990~1999年、2000~2005年、2006~2012年の4期に分けて生体腎移植と献腎移植の成績について示します。
- 年代別生存率・生着率
 - 1990年以降はほとんどすべての症例で免疫抑制剤としてカルシニュリン阻害剤が用いられており、生存率・生着率のいずれにおいても良好な成績でした。生存率に関しては、生体腎では~1989年で1年生存率93.0%、5年生存率が86.7%でしたが、2006~2012年では98.8%、96.2%に上昇しています。献腎においても同様に~1989年の87.0%、80.1%から2006~2012年では97.5%、91.2%と約10%の上昇がみられています。生着率についてはさらに伸び幅が大きく、生体腎では~1989年で1年生着率85.3%、5年生着率が67.6%でしたが、2006~2012年では97.8%、92.8%に上昇しており、献腎では~1989年の68.1%、48.6%から2006~2012年では93.9%、83.9%~と著明に上昇していました。
- 生体腎移植、献腎移植ともに成績が向上した理由として、1980年台以降に免疫抑制剤であるカルシニュリン阻害剤が臨床的に使用可能となったことが最大の要因であると考えられます。最近は、ミコフェノール酸モフェチルやバシリキシマブといった新しい免疫抑制剤も導入されたことにより成績がさらに向上しているものと思われます。
- 生体腎移植と献腎移植の成績比較において生体腎移植の成績が優れていますが、本邦の 献腎移植は心停止下での腎提供の割合が多く、さらにレシピエント選択基準において待 機年数の長いいわゆるマージナル・レシピエントが選択されることが多いのもその理由 の一つと考えられます。

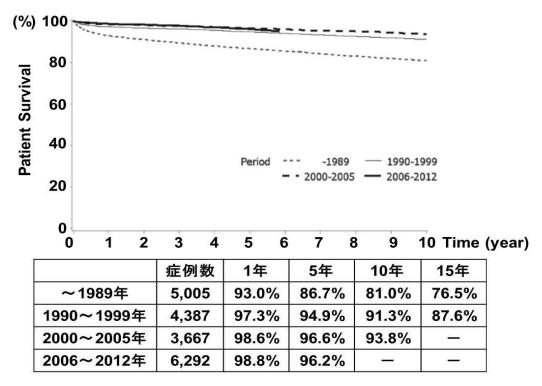


図4. 年代別生存率(生体腎)

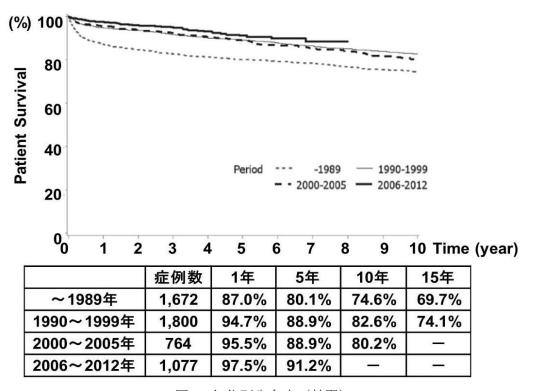


図 5. 年代別生存率 (献腎)

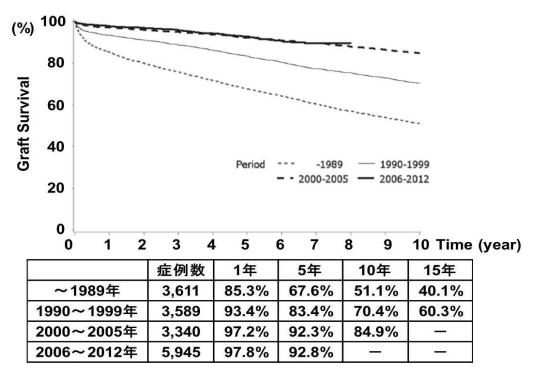


図6. 年代別生着率(生体腎)

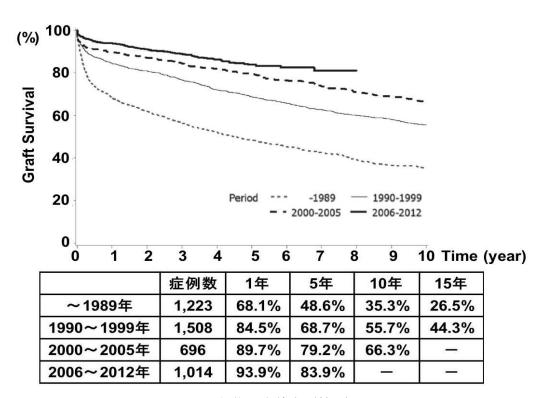


図7. 年代別生着率 (献腎)

レシピエントの死因(表3)

● 今回のレシピエントの死因に関する追跡調査では、2001年を境とした移植時期別に全レシピエント(生体腎+献腎)の死因を調査しました。その結果、心疾患、感染症、脳血管障害、悪性新生物が上位を占めています。ただし、2000年までの症例は観察期間が短いものと長いものが混在し原因が多様化している点や、死亡原因不明の症例数が多いことが問題点となっています。また2001年以降においては感染症の割合が多くなっています。

死因	~20	00年	2001年~						
感染症	347	(10.2%)	117	(22.3%)					
心疾患	361	(10.6%)	83	(15.8%)					
悪性新生物	288	(8.5%)	81	(15.4%)					
脳血管障害	329	(9.7%)	36	(6.9%)					
その他の循環器疾患	50	(1.5%)	11	(2.1%)					
その他の中枢神経系疾患	20	(0.6%)	2	(0.4%)					
消化器疾患	256	(7.5%)	29	(5.5%)					
呼吸器疾患	138	(4.1%)	31	(5.9%)					
自殺	36	(1.1%)	7	(1.3%)					
血液·造血器疾患	34	(1.0%)	8	(1.5%)					
事故	24	(0.7%)	11	(2.1%)					
腎·泌尿器疾患	21	(0.6%)	5	(1.0%)					
その他	298	(8.8%)	62	(11.8%)					
不明	1151	(33.8%)	39	(7.4%)					
記入なし	49	(1.4%)	3	(0.6%)					
合計	3402		525						

表 3. レシピエントの死亡原因

移植腎廃絶原因(表 4)

● 移植腎廃絶の原因

同様にレシピエントの移植腎廃絶に関する追跡調査を、2000年を境とした移植時期別に全レシピエント(生体腎+献腎)で調査しました。慢性拒絶反応による移植腎廃絶が2000年までに移植されたグループで3784例(50.9%)、2001年以降のグループで208例(19.7%)と最多でしたが、後者においては観察期間が短いために前者より少ない結果となっています。急性拒絶反応による廃絶に関しては、いずれの時期でも少なく、免疫抑制剤の発達と拒絶反応に対する治療法が確立してものと判断されます。2001年以降では一方、患者自身による免疫抑制剤の中止による廃絶も少なからず認めており、服薬アドヒアランスの低下も重要な問題となっております。

表4. レシピエントの移植腎廃絶原因

廃絶原因	~20	00年	200	1年~
慢性拒絶反応	3784	(50.9%)	208	(19.7%)
急性拒絶反応	460	(6.2%)	66	(6.2%)
Primary Nonfunction	139	(1.9%)	65	(6.1%)
拒絶反応に感染症、多臓器不全などが合併	121	(1.6%)	39	(3.7%)
原疾患の再発によるもの	134	(1.8%)	35	(3.3%)
患者自身の免疫抑制剤の中止	60	(0.8%)	24	(2.3%)
医学的理由による免疫抑制剤の中止	60	(0.8%)	14	(1.3%)
技術的問題	18	(0.2%)	13	(1.2%)
薬剤性腎障害	17	(0.2%)	3	(0.3%)
その他	493	(6.6%)	212	(20.1%)
不明	551	(7.4%)	17	(1.6%)
記入なし	1600	(21.5%)	361	(34.2%)
合計	7437		1057	

生体腎移植ドナー

● 2009年よりレシピエントのみでなく生体腎ドナーに関する登録が開始され、追跡調査 も始まりました。2009年から2012年までに生体腎移植は5,207例施行されましたが、 2014年4月25日時点で5,103例の調査報告があり、その解析結果を報告します。ドナー 腎採取術後、3ヶ月時点において死亡例の報告は認めませんが、移植後1~4年では各々 2名の死亡例が報告されています。また来院中止や転院のため予後不明例が移植後1年時 点で265例(5.2%)と少なからず認められており、ドナー管理の重要性が示唆されました。 ドナーの術後の合併症に関しては、尿タンパク+以上の症例が移植後3ヵ月、1年の時点 で27例(0.5%)に認められましたが、移植後4年までで末期腎不全で透析になった報告 は認めませんでした。

表 5. 生体腎移植ドナーの予後

	移植	後3ヶ月	移植名	後1年	移植後2年		移植後3年		移植後4年	
 生存	3,385	66.3%	2,928	66.3%	1,670	40.0%	923	32.5%	371	24.2%
死亡	0	0.0%	2	0.0%	2	0.0%	2	0.1%	2	0.1%
死亡理由										
悪性新生物(胃がん)							1			
悪性新生物(膵がん)									1	
悪性新生物(肝内胆管がん)					1					
血液·造血疾患							1			
自殺			1						1	
事故			1							
その他					1					
不明	191	3.7%	265	5.2%	192	4.6%	143	5.0%	107	7.0%
不明理由										
患者自身による来院中止	52		101		89		67		59	
その他	107		75		30		12		3	
未入力	32		89		73		64		45	
未入力	1,527	29.9%	1,908	37.4%	2,314	55.4%	1,773	62.4%	1,054	68.7%
合計	5,103		5,103		4,178		2,841		1,534	

対象: 2009~2012 年実施生体腎移植症例 5,207 例(web 登録済 5,103 例)

表 6. 生体腎移植ドナーの合併症

		移植征	後3ヶ月	移植	後1年	移植後2年		移植後3年		移植後4年	
尿蛋白											
8 <u>—</u> 8		1,218	36.0%	1,658	36.1%	270	16.2%	158	17.1%	54	14.6%
±		92	2.8%	89	3.0%	27	1.6%	14	1.5%	6	1.6%
+		25	0.7%	24	0.8%	7	0.4%	5	0.55	0	0.0%
++		1	0.0%	3	0.1%	3	0.2%	0	0.0%	0	0.0%
+++		1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
不明		110	3.2%	124	4.2%	19	1.1%	11	1.2%	6	1.6%
記入なし		1,935	57.2%	1,630	55.7%	1,344	80.5%	735	79.6%	305	82.2%
透析の有無											
あり		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
なし		2,359	69.7%	2,127	72.6%	1027	61.5%	647	70.1%	343	92.5%
不明		34	1.0%	46	1.6%	7	0.4%	11	1.2%	13	3.5%
記入なし		992	29.3%	755	25.8%	636	38.1%	265	28.7%	15	4.0%
高血圧	(登録時)										
あり	830 (16.3%)	348	0.3%	340	11.6%	163	9.8%	115	12.5%	61	16.4%
なし	3,568 (69.9%)	1,918	56.7%	1,668	57.0%	820	49.1%	496	53.7%	275	74.1%
不明	46 (0.9%)	123	3.6%	153	5.2%	45	2.7%	44	4.8%	19	5.1%
記入なし	659 (12.9%)	996	29.4%	767	26.2	642	38.4%	268	29.0%	16	4.3%

対象: 2009~2012 年実施生体腎移植症例 5,207 例(web 登録済 5,103 例)

9. 費 用

- 移植費用は、移植手術後1年間の総医療費(手術、入院、退院後の投薬・検査など)で 約600万円程度です。しかし、多くの場合、医療保険の他、自己負担分は特定疾病療養 制度、自立支援医療(18歳以上:更生医療・18歳未満:育成医療)、その他の助成制度 の対象となるため、医療費に関してはほとんど自己負担がありません。
- ◆ 外国で移植を受ける場合の費用は、どこの国で受けるか、また待機期間の日数などにより大きく異なりますが、患者の負担は極めて大きいのが現状です。

注:2008 年 5 月国際移植学会主催の会議でイスタンブール宣言が出され、移植ツーリズムを禁止するのはすべての国の責務であるとされ、臓器取引、弱者や貧者をドナーとする渡航移植は問題視されました。宣言には自国で提供者を増やす努力が必要であると明記されているため今後は海外での合法的な移植の機会も減少しつつあると考えられます。

10. 献腎移植におけるレシピエント選択基準

- 献腎移植(心停止下、脳死下)では、腎提供の申し出があった場合は(社)日本臓器移植ネットワークに登録されている腎移植希望者の中から、定められたルール(レシピエント選択基準)に基づいてレシピエントが選択されます。
- 2002年1月より、レシピエント選択基準が変更になりました。それ以前は、血液型を一致させる他、組織適合性(HLA)を重視してレシピエントを選択してきましたが、新しい選択基準では、血液型の他、組織適合性、臓器の搬送時間(阻血時間)、レシピエントの待機日数などを総合的に評価して決定されるようになりました。さらに、小児(16歳未満)の待機患者については、小児期の腎不全は発育成長に重大な影響を与えるため、優先的に選択されるように配慮されています。

● 2009年7月に公布された改正臓器移植法により、2010年1月から、提供者が親族に対し臓器を優先的に提供する意思が表示されていた場合には、親族を優先することとなりました。なお、この場合には、血液型が一致していなくとも適合なら良いことになりました。しかし、親族であるレシピエントが献腎移植希望登録をしている必要があります。

11. 海外渡航移植の問題点

● 腎移植に関する海外渡航移植に関する正確な統計はとられていませんが、厚生労働省研究班により2006年1~3月の渡航移植の調査がなされています。本邦の移植実施施設における実施時点での渡航腎移植外来通院者は198名であり、それらの患者が海外9ヵ国で腎移植をうけていたことになりますが、実際の渡航腎移植患者数はさらに多いものと推察されています。一方、これらの海外渡航移植に関して、2008年5月にイスタンブール宣言が出され、腎移植も含めた臓器移植は自国で行うべきであるという世界的「自給自足」の方向性が示され、実質上の海外渡航移植が禁止される可能性が高くなっております。

12. 病腎移植の問題点

本邦における生体腎移植は、規定された親族・姻族よりの善意に基づいた、健康な身体における健康な腎の提供です。この点で、病腎移植は、移植医療を含めた医療関係者にとってさまざまな問題点が指摘されました。すなわち、病気治療のため受診した第三者よりの病腎摘出の妥当性の問題、腎提供者(ドナー)となった病腎患者や家族あるいは移植者(レシピエント)へのインフォームドコンセント(IC)の問題、レシピエントの選択や適応、さらに予後に関する問題などが指摘されました。このような問題を検討して、移植学会をふくむ関連 5 学会は、「臨床的研究である病腎移植は種々の手続きを含め体制が極めて不備であり、行ってはならない医療行為だった」とし、現在もその方針は変わっていません。

執筆 米田龍生、吉田克法

IV.膵 臓

1. 概 況

- 膵臓移植は自己のインスリン分泌が枯渇しているインスリン依存型糖尿病(1型糖尿病)の患者に対して、インスリンを分泌させる膵臓を移植することによりインスリン分泌を再開させて糖代謝をさせる治療法です。移植によって高血糖、低血糖がなくなり、血糖コントロールが安定するだけでなく、各種糖尿病性合併症を改善もしくはその進行を阻止することにより、患者のクオリティ・オブ・ライフ(QOL:生活の質)を改善させることを主たる目的として行われます。
- 大部分(約80%)のレシピエントは、糖尿病性腎症による慢性腎不全を合併しており、この様なレシピエントに対して、膵臓と腎臓の同時移植(SPK)を行うことは、患者のQOLの改善のみならず、移植後の生命予後をも改善させうることが示されています。
- その他のカテゴリーとして、腎移植後の膵単独移植(PAK)と、腎機能が保たれている 1型糖尿病の患者に対する膵単独移植(PTA)があります。
- 膵臓移植の日本臓器移植ネットワークへの登録は、腎・心・肝・肺に次いで、1999年 10月から開始されました。国内における膵臓移植の実施に当たっては、他の臓器と異な り認定施設が多施設間の協力体制(いわゆるナショナルチーム)のもとに行うというユニークな形で運営されています。2014年7月現在の認定施設は、北海道大学、東北大学、福島県立医科大学、新潟大学、獨協医科大学、東京女子医科大学、東京医科大学八王子医療センター、国立病院機構千葉東病院、名古屋第二赤十字病院、藤田保健衛生大学、京都府立医科大学、京都大学、大阪大学、神戸大学、広島大学、香川大学、九州大学の17施設です。
- 心停止下での膵臓移植については、膵・膵島移植研究会ワーキンググループで作成された「心臓が停止した死後の膵臓の提供について」で具体的なガイドラインが示され、2000年11月1日より実施されています。
- 待機患者さんの数はここ数年ほぼ横ばいであり、2014年7月現在、以下に示す様に194名の方が登録されています。しかしながら、ドナーの数の絶対的な不足により、累積登録者495名中、脳死または心停止ドナーからの移植を受けられた方はこれまで198名であり、その待機期間は約3年半と長きにわたっています(後述)。2010年7月の改正臓器移植法の施行により脳死ドナーからの移植数は増加しており、年間約30名前後の方が膵臓移植を受けています。これまでに、登録待機患者の内で、死亡された方は45名で、また重篤な合併症などにて登録を取り消された患者数は53名です。
- 以上のようなドナー不足の背景により、生体ドナーからの膵臓移植がいくつかの施設によって施行されています。2004年に本邦で第一例の生体膵腎同時移植が実施され、2013年12月末日現在、27例の生体膵臓移植(SPK;21例、PTA;5例、PAK1例)が実施されています。

2. 適 応

- 膵臓移植の対象は、以下の(1)または(2)のいずれかに該当する方で、年齢は原則として60歳以下が望ましいとされ、合併症または併存症による制限が加えられています。
 - (1) 腎不全に陥った糖尿病患者であること。

臨床的に腎臓移植の適応があり、かつ内因性インスリン分泌が著しく低下しており移植 医療の十分な効能を得るためには膵腎両臓器の移植が望ましいもの。患者はすでに腎臓 移植を受けていても(PAK)良いし、腎臓移植と同時に膵臓移植を受けるもの(SPK) でもよい。

(2) 1型糖尿病の患者で、糖尿病専門医によるインスリンを用いたあらゆる手段によっても、血糖値が不安定であり、代謝コントロールが極めて困難な状態が長期にわたり持続しているもの。このような方に膵臓単独移植 (PTA) が適応となります。

3. 移植待機者数

● 下表のように、2014年7月31日現在、全国で194人の登録待機患者がいます。すべて1型糖尿病患者です。男性73人、女性121人で、年齢別では40歳代が99人と最も多く、次いで50歳代46人、30歳代の38人と続きます。レシピエントカテゴリー別では、SPKが150人と大半を占め、PAKが34人で、PTAが10人です。

表

血液型	
A	72
В	52
О	51
AB	19
計	194

性別	
男性	73
女性	121
計	194

術式		
膵腎同時移植(SPK)	150	
腎移植後膵移植(PAK)	34	
膵単独移植(PTA)	10	
計	194	

年齢	
0-9歳	0
10-19歳	0
20-29歳	2
30-39歳	38
40-49歳	99
50-59歳	46
60-69歳	8
70歳-	1
計	194

待機期間 	
1年未満	42
1年以上2年未満	39
2年以上3年未満	17
3年以上4年未満	31
4年以上5年未満	12
5年以上	53
計	194

原疾患	
1型糖尿病	194
2型糖尿病	0
膵全摘後	0
その他	0
計	194

2014年7月31日現在

4. 待機中の死亡者数

● これまでの登録待機患者の中で、45人の方が糖尿病性合併症等にて亡くなっています。

5. 年間移植件数

● 1997年10月「臓器の移植に関する法律」の施行後、2000年4月25日に第1例のSPKが行われてから、2013年12月末日までに179例の脳死下での膵臓移植(うち141例のSPK、28例のPAK [腎移植後] および10例のPTA) と2例の心停止下でのSPKが行われていま

す(図1)。なお、生体ドナーからの膵臓移植も27例行われました。前述しましたが、 2010年7月の改正臓器移植法の施行後、脳死ドナーからの移植が急増しています。



図1. 膵移植症例数の推移

6. ドナー・レシピエントプロフィール

- ドナー;性別は女性84例、男性97例でした。年齢は60歳以上が15例、50代が51例、40代が49例と64%が40歳以上の高年齢層でした(図2)。また、死因の58%(105例)が脳血管障害です(図3)。次に、総冷阻血時間は膵が平均11時間48分、腎が平均10時間51分でそれぞれ許容範囲内でした(図4)。
- レシピエント;性別は女性111例、男性70例でした。年齢は30歳代が63例、40歳代78 例と30歳から49歳で大半を占めていました(図5)。透析歴(図6)は平均7.1年であり、 糖尿病歴(図7)は平均27.1年でした。また登録から移植までの待機期間は最短で45日、 最長で4,722日です。平均待機期間は1,305日と昨年の集計(1,380日)よりわずかに短くなっています。(図8)。

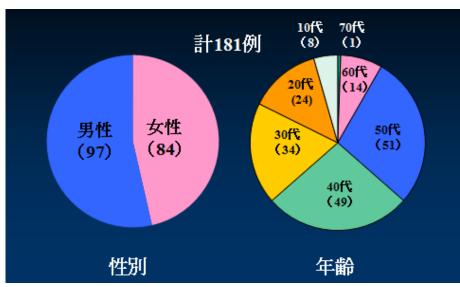


図2. ドナーの性別と年齢

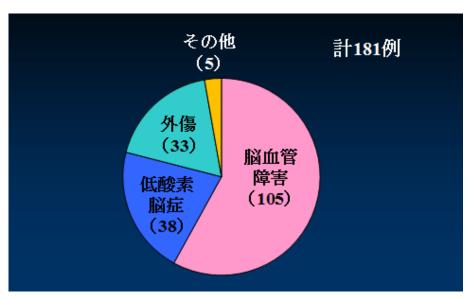


図3. ドナーの死亡原因

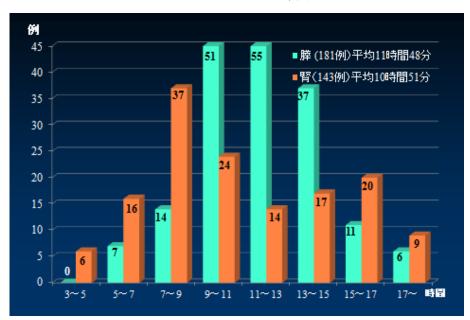


図4. 総冷阻血時間

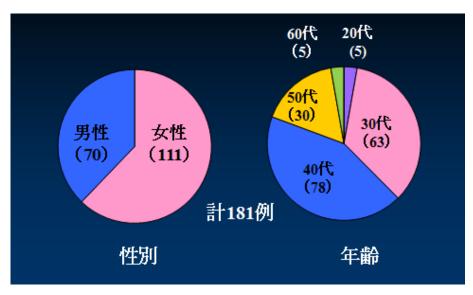


図5. レシピエントの性別と年齢

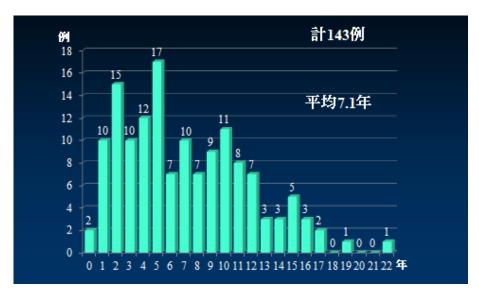


図6. 透析歴

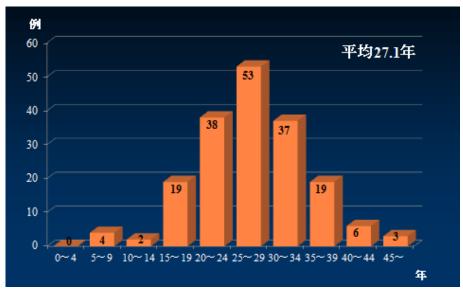


図7. 糖尿病歴

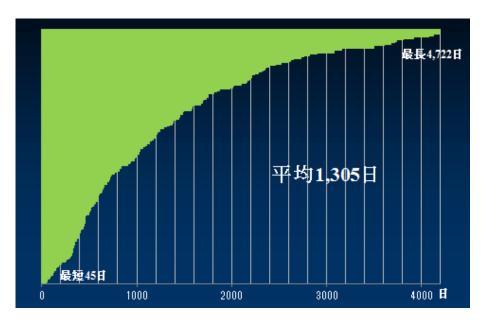


図8. 待機時間

7. 移植成績

● 181例の脳死・心停止下膵臓移植のうち、8例が亡くなっています(8例全例が膵腎同時移植例)。3例が感染症にて、3例が心不全にて、1例が移植片対宿主病(GVHD)にて、1例が脳出血にて亡くなっています。移植膵の正着につきましては、11例が移植後急性期に血栓症にて移植膵の摘出が行われ、1例で門脈血栓症が引き金となり移植後6ヶ月後にインスリン再導入となっています。他に1例で移植後2年目に、グラフト十二指腸の穿孔による汎発性腹膜炎にて移植膵の摘出(移植膵機能は正常)が行われ、他の3例で急性拒絶反応にて移植膵摘出がおこなわれ、また1例が移植膵からの出血で摘出されています。他に16例が慢性拒絶反応、1型糖尿病再発などの理由にてインスリン再導入となっており、前述の亡くなった例を含めると、計41例が移植膵の機能喪失となっています。移植した膵臓の1年、3年、5年生着率はそれぞれ84.9%、78.0%、69.9%です(図9)。一方、同時に移植した腎臓143例の正着については、9例が機能喪失となっています。1例が原発性無機能腎で透析を離脱できず、1例が急性拒絶反応にて移植後51日目に移植腎摘出となっており、他に7例が6ヶ月から7年5ヶ月にて透析再導入となっています。前述の死亡例を含めると計16例が移植腎機能喪失となっています。膵臓と同時に移植した腎臓の1年、3年、5年生着率はそれぞれ91.0%、91.0%、87.1%です(図9)。

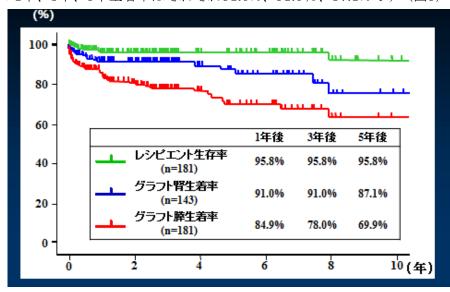


図9. 膵臓移植後のレシピエント生存率とグラフト生着率

8. 生体膵臓移植について

生体膵臓移植は2013年12月までに27例行われています。ドナーは4例の兄弟、2例の姉妹を除くと両親のどちらか(母親;13例、父親;8例)からであり、ドナーの平均年齢は55.8歳(27-72歳)と高齢です。一方、レシピエントは男性11例、女性16例で、平均年齢は35.6歳(26-50歳)でした。カテゴリー別では、SPKが21例と最も多く、ついでPTAの5例、PAKが1例でした。

移植成績: PAKの1例が移植1年後、移植膵は機能するも、脳梗塞にて亡くなりました。 移植膵機能については、1例が原発性無機能であり、3例が急性期に血栓症に て移植膵を摘出されインスリン再導入になっています。また慢性期に4例が インスリン再導入となっています。

9. 費用

● 2006年4月1日より、生体以外の膵臓移植は保険適応となりました。

10. その他

● 膵腎同時移植における腎の配分については、脳死下、心停止下にかかわらず、腎臓移植 グループとの協議の結果、膵臓移植の普及促進という観点より、HLA-DR抗原が少な くとも1つ一致していれば、(腎が2つ提供される場合に限り)2つの腎臓の内、1つの 腎臓は膵腎同時移植のレシピエントに優先配分されることが了承されています。

執筆 丸山通広

V.肺 (臓)

1. 概 況

- 申は左右の胸の中に一対存在する臓器で、主として空気中から酸素を血液内に取り入れ、血液中の炭酸ガスを空気中に排泄するという仕事をしています。
- 肺の機能が低下すると血液中の酸素の量が減少し、さらに悪化すると炭酸ガスの量が増加してきます。
- 血液中の酸素の量が減少すると最初は運動時の息切れを強く感じるようになり、やがて は静かにしていても呼吸困難を覚えるようになります。これを呼吸不全と呼びます。
- 血液中の炭酸ガスの量が増加すると、血液は酸性に傾いてゆき、腎臓などでの代償機能を越えると体内の pH のバランスが破綻して生命維持が困難になります。
- 酸素の不足に対しては酸素の吸入である程度対処できますが、肺の機能が廃絶すると酸素を投与してももはや生命の維持ができなくなります。
- 肺に原因する病気のためにおちいる呼吸不全に対して、片方あるいは両方の肺を交換する治療が肺移植です。
- 肺移植には脳死肺移植と生体肺移植の二つの方法があります。
- 脳死下で提供された肺を移植するのが脳死肺移植で、両肺が提供された場合は片方ずつ 二人の患者さんに移植する方法と、両肺を一人の患者さんに移植する方法があります。 どちらの方法をとるかは移植される患者さんの病気によって決まります。
- 生体肺移植は主として二人の近親者からそれぞれ肺の一部を提供していただき患者さんに移植する方法です(小さな子供の場合、提供者が一人という事例もこれまで散見されます)。
- 生体肺移植では提供される肺の量が少ないために、患者さんと提供者の体格の違いなど の問題から、これを行える場合はかなり限定されます。

2. 適 応

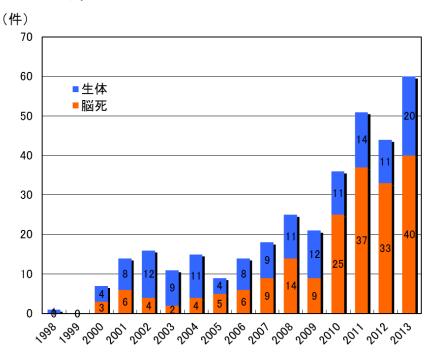
- 両肺全体に広がる病気で進行性であり有効な治療法の無い病気が対象となります。具体的には肺・心肺移植関連学会協議会の定めた以下の17の疾患が対象とされています。
 - 原発性肺高血圧症
 - 特発性肺線維症
 - ・肺気腫
 - 気管支拡張症
 - ・肺サルコイドーシス
 - ・肺リンパ脈管筋腫症
 - ・その他の間質性肺炎
 - ・閉塞性細気管支炎(BO)
 - じん肺

- 好酸球性肉芽腫
- ・びまん性汎細気管支炎 (DPB)
- アイゼンメンジャー症候群
- ·慢性血栓塞栓症性肺高血圧
- 多発性肺動静脈瘻
- ・α-1 アンチトリプシン欠損型肺気腫
- · 囊胞性腺維症 (cystic fibrosis)
- ・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

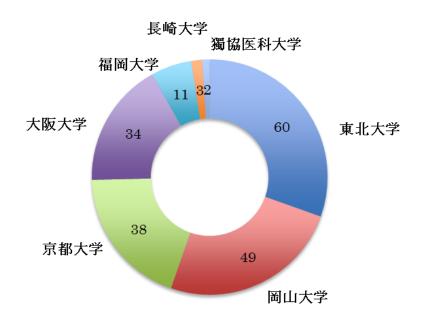
● 年齢は原則として両肺移植では 55 歳未満、片肺移植では 60 歳未満であること。この ほかに肺・心肺移植関連学会協議会の定めた「一般的適応指針」を満たしていること、 そして「除外条件」を有していないことが必要とされています。

3. 移植実施件数

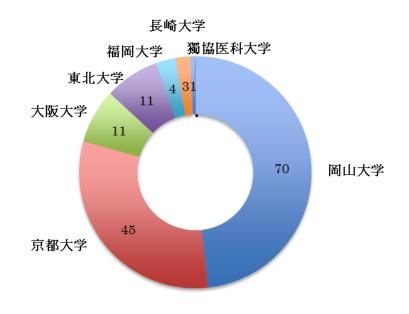
- 脳死肺移植は日本臓器移植ネットワークへ登録した患者のみに実施できます。一方,生体肺移植は登録を必要としません。
- 脳死肺移植の国内での実施件数は、2013 年 12 月まで 197 件です。図に示しますように改正臓器移植法が施行された 2010 年の実施件数が大きく増加していますが、2010 年実施の 25 件中 22 件が改正臓器移植法施行後のわずか 5 ヶ月間で実施されました。また、2013 年には過去最多となる年間 40 件の脳死肺移植が実施されました。施設別の実施件数の累計は、東北大学 60 件、岡山大学 49 件、大阪大学 34 件、京都大学 38 件、福岡大学 11 件、長崎大学が 3 件、獨協医科大学が 2 件となります。
- 生体肺移植の国内での実施件数は、2013 年 12 月まで 145 件です。このうち、登録後 待機中に緊急避難的に実施した生体肺移植数が 45 件、日本臓器移植ネットワークに登 録をせずに実施した生体肺移植が 100 件になります。施設別の実施件数の累計は、岡 山大学 70 件、京都大学 45 件、大阪大学 11 件、東北大学 11 件、福岡大学 4 件、長崎 大学 3 件、獨協医科大学 1 件となります。
- 脳死・生体肺移植全例を合計しますと、2013 年 12 月までにわが国では 344 件の肺移植を行ったことになります(脳死肺移植後に脳死肺移植再実施 2 例、脳死肺移植後に生体肺移植再実施 3 例、生体肺移植後に生体肺移植再実施 4 例の合計 9 例の再移植例を含みますので、実施された患者数では 335 人ということになります)。なお、これに加えて 2009 年 1 月にはわが国で初めての、2013 年 12 月には第 2 例目の心肺同時移植が実施されています。



肺移植症例数年次推移



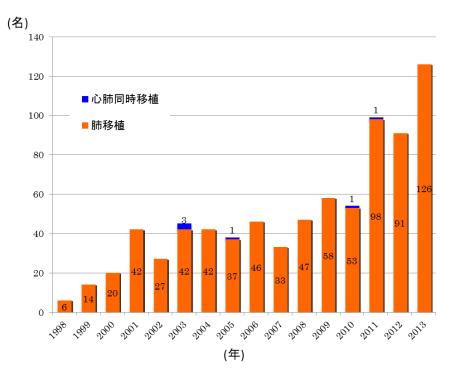
施設別脳死肺移植実施件数



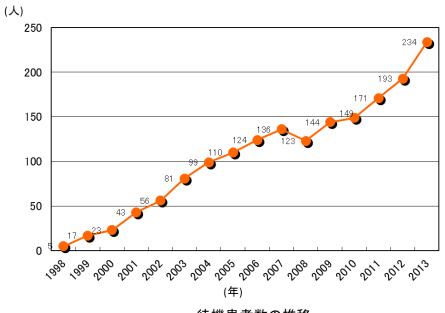
施設別生体肺移植実施件数

4. 移植待機者数

- 日本臓器移植ネットワークへの登録作業を開始した 1998 年 8 月から 2013 年 12 月まで の 15 年 4 ヶ月間で心肺同時移植の 6 人を含めて合計 788 人が登録をされました。
- 移植を受けた方、亡くなった方を除いて毎年 12 月末時点で肺移植を待機されている方の数は図のように推移しており、2013 年 12 月末では待機数は心肺同時移植の 3 人を含めて 234 人となっています。



登録患者数の推移



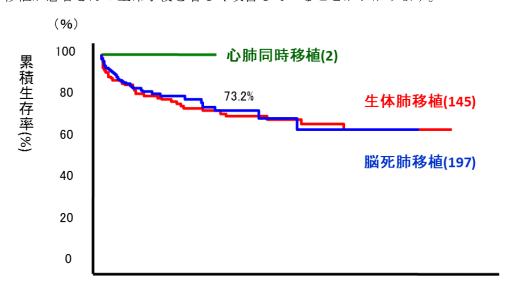
待機患者数の推移

5. 待機期間と待機中の死亡

- 脳死下での臓器提供の数が現状では非常に少ないため、2010年12月末時点で肺移植待機している方の平均待機日数は1091日と大変長くなっていましたが、2010年7月の改正臓器移植法の施行後の脳死下での臓器提供件数の増加による肺移植実施件数の増加によって、2011年以降の肺移植希望登録者数の著増にもかかわらず、平均待機日数は約880日に短縮しています。
- 2013 年 12 月までの 15 年 4 ヶ月の期間中に登録された 788 人のうち, 303 人(38.5%) が待機中に亡くなっています。

6. 移植成績

- 実施 344 件 (335 人) のうち, これまで 84 人が移植後の合併症で死亡しています。こ のうち、移植後早期死亡(30日以内の死亡)は14人でした。
- 2013 年末の時点でのわが国の成績は、脳死肺移植では5年生存率73.2%、10年生存率 64.0%、生体肺移植では5年生存率73.2%、10年生存率66.7%と成績に違いはありま せん。いずれの成績も欧米での肺移植の成績を中心とする国際心・肺移植学会の 2011 年の報告(2010年6月までの32,842例の集計)で公表されている5年生存率約53%, 10 年生存率約31%を脳死肺移植、生体肺移植ともに大きく上回るものになっています。 また、心肺同時移植の2例は2013年末時点で生存中です。
- 肺移植のために待機している患者さんで肺移植を実施していない方の生命予後が登録 後の1年生存61%,5年生存17%(2012年12月末時点)であることに比較しますと, 肺移植が患者さんの生命予後を著しく改善していることがわかります。



生存期間(日)

7. 実施可能な施設

● 脳死ドナーからの肺移植は、臓器移植関係学会合同委員会によって認定された施設のみ が実施できます。現在は以下の9施設が実施施設として認定を受けています。

東北大学、京都大学、大阪大学、岡山大学(1998年認定)

獨協医科大学、福岡大学、長崎大学(2005年認定) 千葉大学(2013年認定)、東京大学(2014年認定)

● 生体肺移植については、日本移植学会の生体部分肺移植ガイドラインにおいてその実施 のための条件として脳死肺移植の実施施設であることが謳われています。

8. 費用

- 肺移植は脳死ドナーからの肺移植については 2006 年 4 月から保険診療の対象となり、 費用の負担は大きく軽減されました。また、生体肺移植についても 2008 年 4 月よりい まだ保険診療の対象となりました。また、従来前述の肺・心肺移植関連学会協議会の定 める 17 疾患が保健診療上脳死肺移植の適応疾患として認められていたものが、平成 22 年 4 月の診療報酬改定により生体肺移植についても適応として認められました。
- 退院後も免疫抑制剤などの服用が必要ですが、術後の免疫抑制療法については 2003 年 1 月から保険適用となりましたので、患者個人負担はかなり軽減されました。

9. その他

● 国際登録における肺移植の成績は、心移植や腎移植などに比べて低いのですが、その理由としては、肺が常に外気を中にいれる臓器であるために感染の機会が大きいことがあげられます。しかし、そのような合併症を起こさずに経過すると片肺のみの移植でも十分に社会生活の営みに復帰することが可能です。これまで肺移植を受けた人の中には、成長期の子供を持つ家庭の大黒柱となっている年代の人も数多くいます。また、わが国で肺移植を受けた方の多くが家庭生活そして職場へと社会復帰を遂げており、治療手段としての肺移植の有効性が示されたといえます。

執筆 近藤 丘

VI.小腸

1. 概要

- 短腸症や腸管運動機能障害などの腸管不全は、静脈栄養の発達で経口摂取により栄養を 取ることができなくても生活を維持していくことは可能です。しかし、中枢ルートの喪 失や、肝障害などで中心静脈栄養を継続することができない場合があります。そのよう な場合に根本的な治療として小腸移植があります。
- 小腸移植は現在までに国内で 25 例が実施されています。症例数だけで見れば他の臓器 移植に比べると少数にとどまっていますが、日本の小腸移植の成績は海外に比べて良好 であり腸管不全に対する治療として必要なものです。
- 小腸移植はいまだに保険適用となっておらず、実施件数もかぎられています。重症例の 腸管不全の患者は小腸移植による治療を待ち望んでいるが、すべての患者に恩恵がいき わたっているとは言えません。

2. 適 応

- 腸管不全(短腸症や腸管運動機能障害)によって生命が脅かされるときに小腸移植が検 討されます。具体的に小腸移植の適応は、腸管不全により静脈栄養から離脱の見込みが ない状態で、以下の状態となったときです。
 - (1) 静脈栄養を行う中枢ルートがなくなることが予測されること
 - (2) 腸管不全並びに静脈栄養のため、肝障害をはじめ他の臓器に障害がおきている、 またはおきることが予測されること
 - (3) 腸管不全のため著しく生活の質が落ちている場合
- 中枢ルートについては残存アクセスルートが2本以下となったとき、もしくはカテーテル留置に伴う敗血症を頻繁に繰り返す場合などが適応となります。
- 肝障害、腎障害については進行した状態では小腸移植そのものが難しくなるためあまり 進行しないうちに小腸移植を検討することとなります。いずれにせよ、腸管不全が直ち に小腸移植の適応となるのではなく、腸管不全の合併症が小腸移植の適応になるところ が判断を難しくしています。
- 適応となる疾患については大きく分けると短腸症と腸管運動障害があり、以下の疾患が 小腸移植の適応となります。

1) 短腸症

- ①中腸軸捻転
- ②小腸閉鎖症
- ③壊死性腸炎
- ④腹壁破裂・臍帯ヘルニア

- ⑤上腸間膜動静脈血栓症
- ⑥クローン病
- ⑦外傷
- ⑧デスモイド腫瘍
- ⑨腸癒着症
- ⑩その他
- 2) 腸管運動障害
 - ①特発性慢性偽小腸閉塞症
 - ②広汎腸無神経節症
- 3) その他
 - ①micro villus inclusion 病
 - ②その他

3. 年間移植件数

● 2013 年 12 月末までの小腸移植は 22 名に対して 25 例の移植が実施されました。ドナー別では脳死小腸移植が 13 例、 生体小腸移植が 12 例でした。年次毎の脳死、生体ドナー別の小腸移植の実施件数を図 1 に示します。臓器移植法改正後 8 例の脳死小腸移植が実施されていますが、法改正にかかわらず小腸移植の件数はそれほど増加していません。

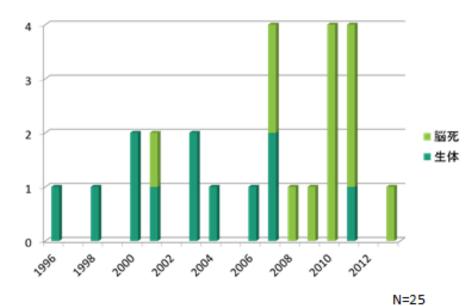


図 1. 小腸移植実施件数

4. 移植患者の性別年齢

● レシピエント 22 名の性別は男性が 14 名、女性 8 名でした。症例数に対する年齢分布 を図 2 にしめします。本邦での小腸移植症例は小児期の疾患に基づくものが多いが、19 歳以上の成人症例が 4 割を占めます。これは、依然として小児のドナーが極めて少ないことから、成人期まで待機した患者のみ移植を受けることができるのが原因と考えます。

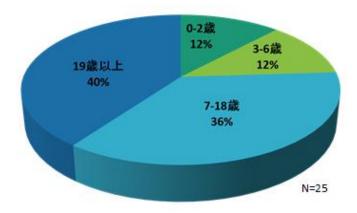


図2. レシピエントの年齢分布

5. 移植小腸の種類

小腸移植の原疾患を図3に示します。三分の一が小腸の大量切除による短腸症候群でしたが、海外に比べるとやや腸管運動機能障害によるものが多くなっています。また、移植後小腸グラフト不全に伴う再移植も増加してきています。術式は、肝小腸同時移植が1例の他は、全例単独小腸移植でした。

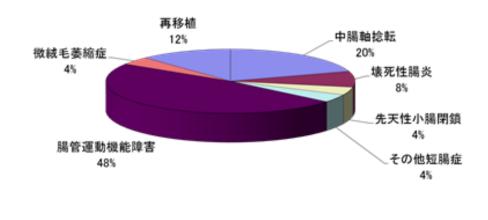


図3. 原疾患

N=25

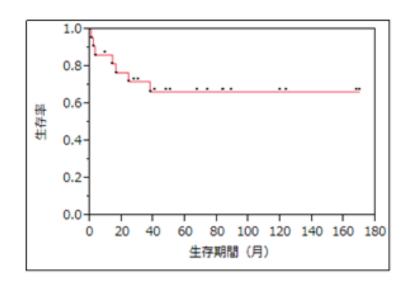
- ◆ 小腸移植を必要とする患者には、肝・小腸同時移植を必要とする患者がいます。しかし、 2 臓器の摘出は同じ生体ドナーからは医学的、倫理的に困難です。そのような中で、肝 移植と小腸移植を合わせて行うため生体肝移植を先行して行ない、その後に脳死小腸移 植を行った異時性肝・小腸移植が実施されていいます。しかし、小腸移植後待機中に静 脈栄養を行わなければいけないこともあり、移植肝への影響を考えると肝小腸同時移植 が望ましい。2011 年よりは肝臓と小腸を同時に登録し肝臓の提供を受けられれば優先 的に小腸の提供を受けられることとなりましたが、肝臓の提供は末期の状態でなければ 提供を受けられないので現実的ではないのが問題です。
- ◆ 小腸移植では血液型一致が望まれるので、本邦の実施例でもドナーの ABO 血液型は一 致が 22 例で、適合が 3 例でした。小腸移植では血液型不適合移植は行われていません。

6. 小腸移植待機患者

 ◆ 小腸移植の待機患者はほかの臓器ほど多くなく、10月10日現在 5名です。そのうち、 1名は肝小腸同時移植待機中です。待機患者は少ないものの、小腸移植はほかの臓器に 比べてドナーの移植臓器の条件が厳しいため、適切なドナーが出るまで数年待機することも少なくはありません。

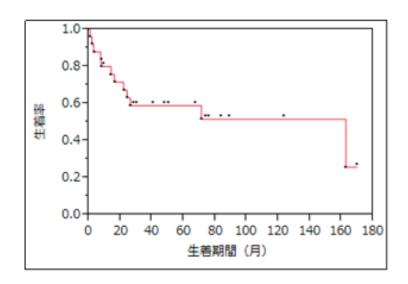
7. 移植成績

- 2013 年 12 月までの患者生存率を図 4a に示します。患者の 1 年生存率は 86%、5 年生存率は 66%、10 年生存率は 66%となっており、海外のデーターに比して優れたものとなっています。グラフト生着率も 1 年生着率、5 年生着率、10 年生着率がそれぞれ 80%、59%、52%と同様に良好な成績を示しています(図 4b)。
- 患者生存率と、グラフト生着率を 2006 年以前と以降にて比較したものが図 5a,b です。
 2006 年以降の患者の1年生存率は 93%、5年生存率は 77%、グラフト生着率も1年生着率、5年生着率がそれぞれ 88%、67%と非常に高い成績を誇っています。
- 死亡理由としては感染症が 3 名、脳膿瘍が 1 名と移植後リンパ増殖症が 1 名となっています。依然として小腸移植の術後管理においては感染症が重要であることがわかります。 図 6 に 2013 年 12 月現在のグラフト生着患者の小腸移植の効果を示したものを示します。全員が部分的に静脈栄養から離脱し、71%が静脈栄養から完全に離脱することが可能でした。しかし、常時補液を必要とする患者も 50%存在し必ずしも輸液から完全に自由になるわけではありませんでした。ただし、輸液が必要であっても高カロリー輸液ではないため、生命の危機にさらされずに済みます。



N=22

図 4a. 患者生存曲線



N=25

図 4b. グラフト生着曲線

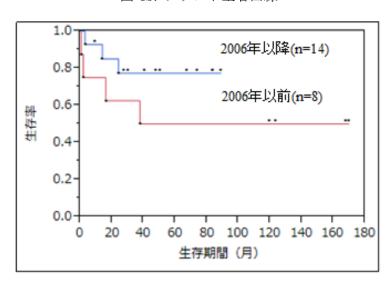


図 5a. 患者生存曲線

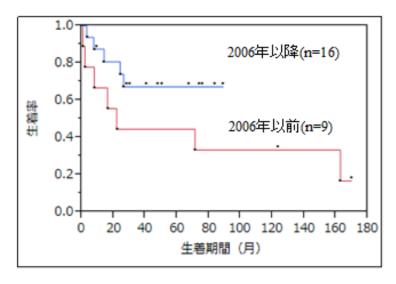


図 5b. グラフト生着曲線

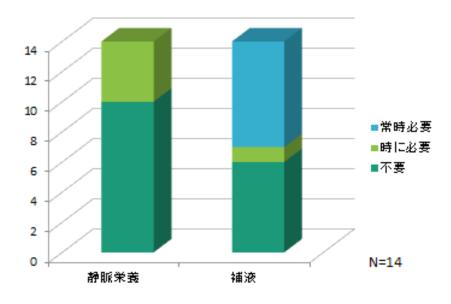


図 6. グラフト機能(静脈栄養、補液からの離脱)

8. 費用

- 現在、臓器移植法で認められた臓器の中で小腸移植のみが保険適用でないため、この費用を自費で補う必要があります。実際は2000万円以上の費用がかかるため研究費等によって行われているのが現状です。2011年に、一部施設で先進医療が認められたため、費用についての負担はかなり軽減しました。
- 脳死小腸移植の先進医療が認められ、プログラフ®やネオーラル®の小腸移植への適用が 拡大され、抗胸腺グロブリンも急性拒絶については適用が認められました。今後保険適 用が認められることが望まれます。

9. 終わりに

海外における単独小腸移植の成績は 2008 年以降の成人では 1 年生存率約 80%、5 年生存率が約 60%であり、本邦における小腸移植は、症例数だけを見れば少ないものの海外より優れた成績を示しています。しかし、臓器移植法が改正され脳死下ドナー提供が増加したものの、小腸移植の症例数は依然として少数にとどまっています。小腸移植を必要とする患者がこの優れた成果を得るためには保険適用が必要でしょう。また、潜在的に小腸移植を必要とする腸管不全の患者の数を考えると、現在小腸移植を待機している患者はまだまた少数にとどまっています。今後、小腸移植が必要とされている患者が適切に移植施設に紹介されているかも調べていく必要があります。

執筆 上野豪久

Ⅷ.膵島移植

1. 概 況

- 8 細胞の破壊性病変によりインスリン分泌能が廃絶した 1 型糖尿病では、糖尿病専門医の厳格なインスリン治療によっても、血糖変動幅が大きく、安定した血糖コントロールの維持が困難な場合があります。膵島移植はこのような 1 型糖尿病患者に対して、血糖変化に応じたインスリン分泌を可能にする治療として位置づけられている組織移植治療です。
- 臓器移植として実施される膵臓移植と治療疾患対象はほぼ同一となりますが、血管の脆弱性を伴う糖尿病患者に対して血管吻合を伴う侵襲の高い開腹手術を必要とする膵臓移植に比べ、ドナーより提供された膵臓から膵島組織のみを特殊な技術を用いて分離し、局所麻酔下に門脈内に輸注する膵島移植は、侵襲性が低いという利点があります。ただし、本邦では保険収載された治療法ではなく、現在、膵島移植の安全性及び有効性を確認する臨床試験が行われています。
- 膵島移植の方法の概略は、脳死または心停止ドナーからご提供いただきた膵臓から特殊な技術を用いて膵島組織のみを分離し、局所麻酔下に経皮経肝的に門脈内に留置したカテーテルから、膵島組織を点滴の要領で輸注するという流れです。侵襲性の低い治療法で、これまで本邦で臨床研究として実施されてきた膵島移植実施34回/18症例では、移植術に起因する合併症は門脈穿刺に伴う腹腔内出血が1例認められたのみで、その他の有害事象は免疫抑制剤に起因する事象に限られており、安全性の高い移植治療として期待されています。
- 膵島移植の臨床実施は海外では 1970 年代に始まっていましたが、1990 年から 1999 年における膵島移植後 1 年の膵島生着率が 41%、移植後 1 年以降のインスリン離脱率が 11%と、その成績は、一般的な医療として確立するには不十分でした。しかし、2000 年に、カナダ・エドモントンにあるアルバータ大学から報告された「エドモントン・プロトコール」では、良質な膵島を充分量分離する膵島分離法をもとに、腎機能障害のない症例で膵島単独移植が行われ、免疫抑制剤としては sirolimus を中心に daclizumabと低容量の tacrolimus を組み合わせ、ステロイドを使用せず、分離した膵島は直ちに移植し、移植膵島が十分な量に達するまで異時性に複数回移植するという方法をとり、膵島移植を受けた 1 型糖尿病患者全員がインスリンより離脱したとされました。エドモントン・プロトコールは、その後欧米の多施設が共同して第 3 相試験が行われ、血糖不安定性をもつ 1 型糖尿病患者において長期にわたる内因性インスリン産生と血糖安定性の回復に成功し、重症低血糖から解放されることが明らかにされましたが、長期的にインスリン離脱継続することは難しいとも結論づけられました。
- 我が国における膵島移植は、日本膵・膵島移植研究会・膵島移植班が中心となり、日本 組織移植学会および日本移植学会とも連携しながら、臨床研究あるいは臨床試験として 実施されています。膵島移植の実施施設の認定は、膵島の分離・移植が可能であること を確認するための施設基準をもとに日本膵・膵島移植研究会内の施設認定委員会で検討 し認定を行っています。2014 年 4 月現在、膵島分離・凍結・移植施設として、北から

東北大学、福島県立医科大学、国立国際医療研究センター、国立病院機構千葉東病院、信州大学、京都大学、大阪大学、徳島大学、福岡大学、長崎大学の 10 施設が認定されています。膵臓摘出から移植までの時間を短縮するために、施設認定を受けた各施設は、施設が存在する地域(都道府県)および隣接する地域を担当する形で地域を分担しブロック体制を形成しています。

● 本邦では膵島移植は組織移植として分類されています。膵グラフトのドナーとしては脳 死・心停止ドナーが想定されており、ドナーの適応としては、①ドナー年齢は原則 70 歳以下とし、②温阻血時間は原則として 30 分以内、③感染症等の除外項目は日本組織 移植学会の「ヒト組織を利用する医療行為に関するガイドライン」に基づき、④摘出膵 保存は UW 液による単純浸漬保存あるいは二層法を用いることが望ましいとする。ま た、⑤糖尿病(HbA1 c 6.0%以上)を除外し、その他アルコール依存症、膵炎、膵の機 能的・器質的障害を認めるものは除外する、と定められています。

2. 適 応

- 膵島移植の主な適応患者の基準は、①内因性インスリン分泌が著しく低下し、インスリン治療を必要とする状態で、②糖尿病専門医の治療努力によっても血糖コントロールが困難な、③75歳以下の患者、と定められています。重度の心・肝疾患、アルコール中毒、感染症、悪性腫瘍の既往、重症肥満、未処置の網膜症などを認める場合は禁忌となります。糖尿病性腎症に関しては、膵島単独移植の場合は糖尿病性腎症 3 期までを適応とし、腎移植後膵島移植症例では、移植後 6 ヶ月以上経過し、クレアチニン 1.8mg/dl以下で直近 6 ヶ月の血清クレアチニンの上昇が 0.2以下で、ステロイド内服量 10mg/dl以下、などの基準を満たす症例を移植の対象としています。
- レシピエント候補者情報は、現時点では膵島移植班事務局(福島県立医大臓器再生外科内)で一元管理されています。糖尿病内科の主治医が「膵島移植適応判定申請書」を作成し、「膵島移植適応判定に関する承諾書」を添え膵島移植班事務局に送付します。 膵島移植班事務局は糖尿病専門医からなる膵島移植適応検討委員会に適応検討および適応判定の要請をし、適応とされた場合、候補者として登録されることとなっています。
- また、現在実施されている臨床試験への参加希望者に対してはさらに、安全性および有効性への影響を考慮した適格基準、除外基準を定めています。年齢が 20 歳から 65 歳までで、糖尿病専門医によるインスリン強化療法を行っており、12 ヶ月の間に 1 回以上の重症糖尿病発作の既往があることを主な適格基準としており、BMI25kg/m²以上、インスリン必要量が 0.8IU/kg/日以上あるいは 55U/日以上、過去 1 年間に複数回測定した HbA1c 値(NGSP 値)の平均値が 10.4%以上、eGFR 60ml/min/1.73m^2 以下、等といった項目を除外基準として定めています(UMIN 試験 ID: UMIN000003977)。

3. 移植待機者数

● 膵島移植の適応基準に基づき 2013 年 12 月末の時点で延べ 180 名が登録され、3 回の移植を終了あるいはさらなる移植を希望しない移植完了者が 7 名、保留となったものが 5 名、辞退者 44 名、待機中死亡 10 名あり、レシピエント候補者として 114 名が待機中です。この候補者のうち、臨床試験参加希望者には、臨床試験の適格性調査を行い、適

格性が確認されれば臨床試験参加予定者として登録され、膵島移植の実施は臨床試験の プロトコールに従って行われます。臨床試験参加の希望のない候補者および臨床試験参 加の適応のない候補者は、臨床試験ではなく従来通りの形式にて膵島移植が実施されま す。

● 2000 年以降の新規登録者数の推移を図1に示し、申請から登録までに要する期間を図2に示します。申請から登録までの日数は3ヶ月以内が最も多いものの、慎重な適応判断が必要であるため半年や1年を越えるケースも少なくありません。膵島移植実施件数が少なく、登録患者の待機日数は年々延長しています(図3)。

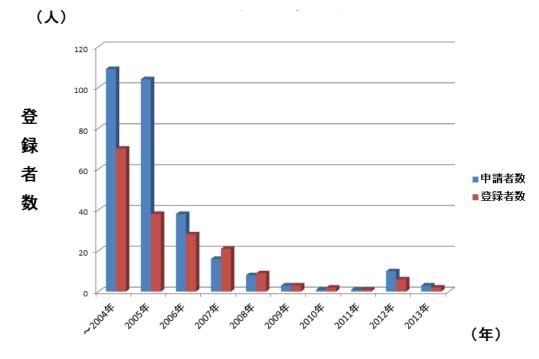


図1. 新規登録者数の推移

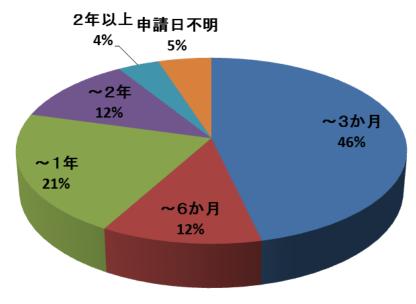


図2. 申請から登録までの期間

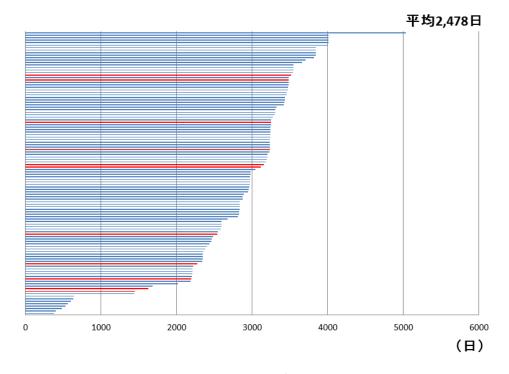


図3. レシピエント候補者の待機期間

4. 膵島移植成績 (膵島移植臨床試験開始以前)

● 本邦では 2003 年に初めての臨床膵島分離が行われ、2004 年に初めて臨床膵島移植が 実施されました。以降、2007 年 12 月までに 65 回の膵島分離が行われ、1 例の脳死ド ナーを除く 64 回は心停止ドナーからの提供で、このうち 34 回が移植の条件を満たし ていたため 18 症例 (男性 5 例、女性 13 例) に対して膵島移植が行われました。膵島 移植後の免疫抑制プロトコールは前述のエドモントン・プロトコールに準じて実施され ました。エドモントン・プロトコールでは1症例に対し3回の移植を想定しているが、 本邦では背景にあるドナー不足の影響で、18 例に対する移植回数は1回8名、2回4 名、3回6名でした。これらの症例のうち、2回移植の1例と3回移植の2例の計3症 例で一時的にインスリン離脱を達成し、インスリン離脱の最長期間は214日間でした。 本邦における膵島移植症例にエドモントン・プロトコールによる膵島移植の多施設共同 研究における膵島生着の基準である、basal c-peptide level が 0.3 ng/ml 以上を当ては めると、初回移植後1年、2年、5年時における膵島生着率はそれぞれ72.2%、44.4%、 22.2%でした(図4)。膵島生着率について海外の成績と比較するにあたっては、本邦 での移植実施例は全て「Uncontrolled」心停止ドナーからの提供であること、本邦では 移植を受けた 18 人のうち 3 回移植を受けられたレシピエントは 6 名に過ぎず、移植か ら次の移植までの期間が長い(0-954 日、平均 242 日)こと、などの背景を考慮する 必要があると考えられます。

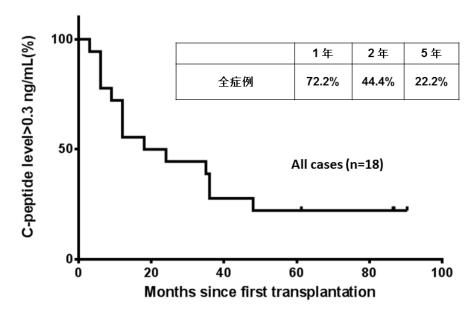


図 4. 膵島移植後生着率 (200 年までの実施症例)

● 尚、膵島移植は、ドナーから膵提供を受けても、全例移植が実施できるわけではありません。実施するにあたっては、分離した膵島を移植に供するか否かについての一定の基準を満たす必要があります。 膵島分離後にレシピエント体重当たり 5,000 IEQ/kg 以上の収量があり、純度 30%以上、組織量 10ml 未満、viability 70 %以上、エンドトキシン 5IU/kg 未満、グラム染色陰性などの基準を膵島分離の結果が満たした場合に膵島移植が行われます。

5. 膵島移植臨床試験

- これまでの膵島移植のプロトコールでは、移植膵島の長期生着が困難であるという点が 今後の一般医療化に向けての問題であると認識されました。海外では、Anti-thymocyte globulin、抗 TNFα 抗体 (Etanercept) による導入療法に続いて、低容量 tacrolimus、 sirolimus またはミコフェノール酸モフェチルを用いた維持療法を行う方法により、膵 島移植の長期成績が改善しております。本邦でもこのプロトコールを踏襲し、多施設共 同での第Ⅱ相臨床試験の実施体制が整えられました。このプロトコールは、膵島に対す る自己免疫反応の抑制、拒絶反応の予防、移植直後におけるカルシニューリン阻害剤の 減量、制御性 T 細胞の誘導、移植膵島に対する非特異的免疫反応の抑制などにより、 移植膵島の生着率を向上させることを目的としています。臨床試験推進拠点(東北大学 病院臨床試験推進センターおよび先進医療振興財団)の支援を得て質の高い臨床試験体 制が整備されています。
- 膵島移植は、これまで主に心停止ドナーを対象としていましたが、改正臓器移植法施行後脳死ドナー増加と心停止ドナー減少の傾向が認められています。そのため、膵臓移植には適さないとされた脳死下提供膵を膵島移植に利用する体制の構築が必要とされ、「脳死ドナーからの膵島移植」も先進医療の枠組みで実施出来るよう厚生労働省へ申請し、2013年3月に「脳死ドナーからの膵島移植」が先進医療Bとして承認され、同年4月から運用されています。

6. 費 用

● 膵島移植を臨床試験として実施する場合は先進医療 B として実施され、保険適用として国が負担する部分と適用されない部分を患者さん負担で行う医療になります。現在、先進医療部分である膵島移植に関する費用は原則として、私費あるいは施設負担で実施しています。詳細は実施施設によって異なりますので、膵島移植を受ける病院の担当医師にお尋ね下さい。

7. その他

● 脳死ドナーからの膵島提供が可能となり、今後は膵島移植の成績をふまえた膵臓移植との臓器配分も重要な課題となっています。低侵襲で効果的な医療を望む1型糖尿病患者への新たな治療オプションの提示という意義に加え、提供臓器の有効利用によりドナーの意思をより活かす上でも膵島移植は重要な役割を有しています。今後も、様々な問題点が解決され、早く一般的な医療としての確立されることが望まれます。

執筆 穴澤 貴行