

ファクトブック 2017

Fact book 2017 of Organ Transplantation in Japan

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）が施行されて2017年で20年目となりました。脳死よりの臓器移植の実現という当初の目的はこの法律が制定されることにより現実的になり、本邦においても移植先進国と肩を並べることが可能になったと思われました。しかし、実際は生前の本人の意思表示の必要性や年齢制限などの種々の条件のために、脳死下の臓器提供はほとんど増加することはありませんでした。そのために、肝移植や肺移植のほとんどが生体移植となっており、特に小児の心移植は以前と同様に経済的な負担を含む種々の困難を抱えて海外渡航移植を余儀なくされていたのが現状でした。その後、2009年7月に臓器移植法が改正され、本人の意思不明な場合は家族の承諾で臓器提供が可能となり脳死下での臓器提供数は少しずつではありますが増加し、2011年には初めて小児よりの臓器提供も報告されました。これらの成果は、臓器提供を行っている5類型医療機関の大きな負担を基盤して成り立っているものでありますが、最近この負担を少しでも軽減する方策が取られるようになってきました。具体的には 1)法的脳死判定前の診断に係る取扱いの変更、2)脳死判定医の自施設2名要件の緩和、3)レシピエント候補者への意思確認の早期化、4)5類型施設間の搬送に係る取扱いの変更、5)各5類型施設からの臓器提供後の提出書類などの取扱いの変更などが挙げられます。この方策が実施されることにより提供施設の負担が少しでも軽減され、臓器提供数が増加することと思われまます。

今回、各臓器における移植実施件数とその成績をファクトブック2017として報告いたします。ファクトブック2017の詳細な報告は、各臓器担当者がそれぞれ所属する学会や研究会のデータを入念に調査し、日本移植学会誌に掲載された「2016年移植症例登録統計報告」を参考にご執筆いただきました。ここに各移植施設の登録に係わられた関係者とファクトブック2017の編纂にご協力いただいた方々に感謝いたします。

(日本移植学会広報委員長 吉田克法)

わが国における臓器提供の現状と各臓器移植実績

はじめに

日本の臓器移植は、すべての臓器において移植成績は欧米諸国に比較して遜色はなく、臓器によっては凌駕しています。近年では、免疫抑制剤などの開発や周術期の周到的な管理により移植成績はさらに向上を認めているのが現状であります。臓器移植数に関しては2009年7月の臓器移植法改正により脳死下臓器提供は増加し、心移植分野においては本邦でも施行可能となっています。2010年1月には親族への優先提供も可能となり、ますます臓器移植数の増加が期待されるようになってきました。このような状況下で脳死下臓器提供数は2016年では64例と増加する反面、心停止下での臓器提供は32例と減少傾向を示しています。表1に脳死ドナーと心停止ドナーの推移を示します。

表1 脳死ドナー数と心停止ドナー数の推移

年	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
脳死ドナー	13	13	7	32	44	445	47	50	58	64
心停止ドナー	92	96	98	81	68	65	37	27	33	32
合計	105	109	105	113	112	110	84	77	91	96

2016年に施行された各臓器の脳死下移植、心停止下移植ならびに生体移植の数を表2に示します。腎臓移植は脳死下116例、心停止下61例、生体1,471例で総数が1,648例となっています。肝臓移植は脳死下57例、生体381例で総数が438例となっており、2015年に比較して10例減少しています。心臓は脳死下がすべてで51例となっており、2015年の44例より7例増加しています。肺は脳死下49例、生体17例の総数66例で2015年より5例増加しています。膵臓は脳死下38例で、2015年の総数36例とほぼ同数でありました。

表2. 各臓器の脳死下移植、心停止下移植ならびに生体移植数

	脳死	心臓死	生体	総数
腎臓	116	61	1,471	1,648
肝臓	57	0	381	438
心臓	51	0	0	51
肺	49	0	17	66
膵臓	38	0	0	38
小腸	1	0	0	1
全臓器	312	61	1,869	2,242

図1は、臓器移植法が施行された1997年よりの脳死ドナー数の推移を示しています。様々な問題がありドナー数はさほど増えていませんでしたが、2010年の移植法の改正以後は、増加傾向を示しました。それまで、極めて少数であった心移植や肝移植も増加し、移植を待ち望んでいた多くの生命が救われることとなりました。2016年では脳死ドナー数は64例となり、さらに増加すると思われます。

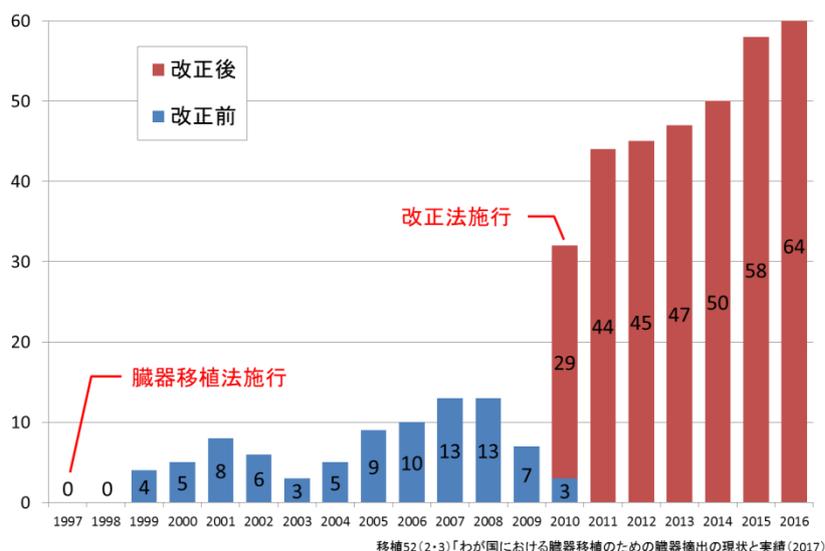


図1 脳死下ドナー数の推移

一方、心停止ドナー数は改正法施行の2010年より漸減傾向を示し、2014年の心停止ドナー数は最も少ない27例となっています。2015年には微増して33例となりましたが、2016年では増加はみられず32例となっており、改正法施行前年の98例に比較して約1/3となっています(図2)。法改正により死体ドナー数の増加が期待されましたが、上述のごとく法改正後の脳死ドナー数は著しく増加した反面、心停止ドナー数は減少しています。

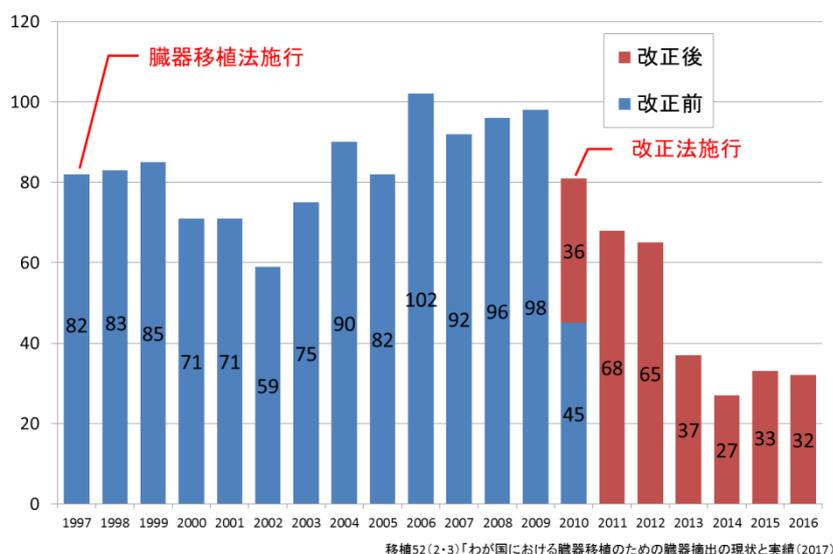


図2 心停止ドナー数の推移

図3は脳死ドナー・心停止ドナーの合計数の推移を示しています。改正法施行後の2010年では113例、2011年では112例でしたが、その後は漸減し2014年では脳死ドナー・心停止ドナーの合計数は77例まで減少しました。2016年には96例と増加しており、更なる増加が期待されます。

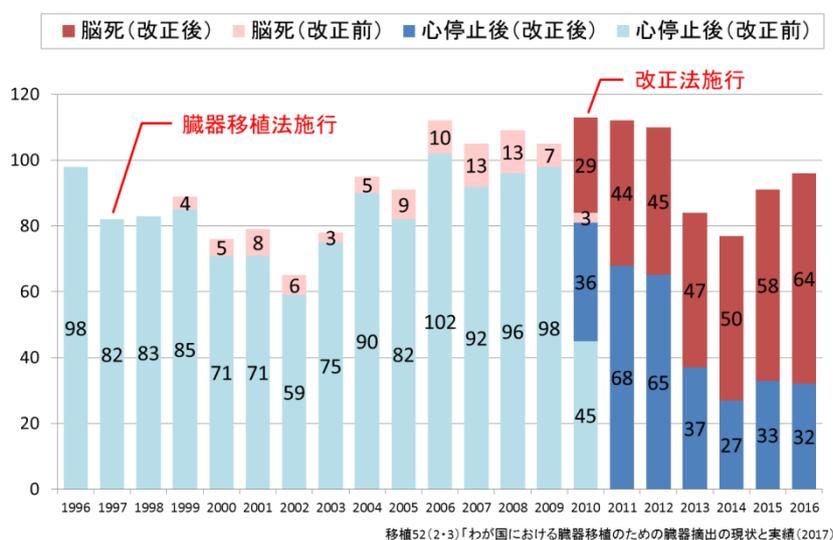


図3 脳死ドナー・心停止ドナーの合計数の推移

小児ドナー件数の推移を図4に示します。2009年の臓器移植法改正により15歳未満からの脳死下の臓器提供が可能となり、2011年4月に初めて15歳未満の小児の脳死下臓器提供が行われました。また、2012年6月には6歳未満の小児臓器提供が行われました。2016年の15歳未満の臓器提供数は心停止下ドナー1例、脳死下ドナー2例とな

っています。心移植をはじめとして待機している小児レシピエントは多数おり、さらなる増加が期待されます。

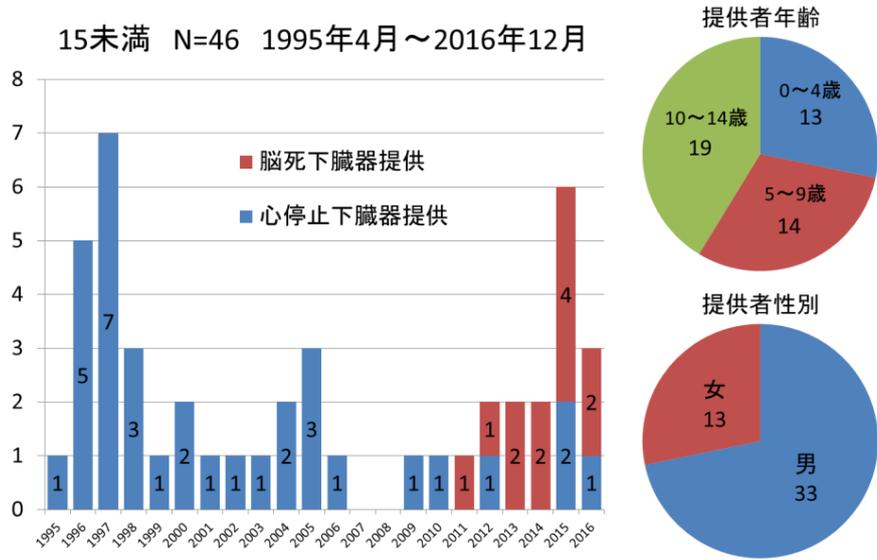


図4 小児ドナー件数の推移

執筆 吉田 克法

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、国立循環器病研究センター、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、名古屋大学の10施設です（2017年11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よい施設は、国立循環器病研究センター、大阪大学、東京大学、東京女子医科大学の4施設です（2017年11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、2016年は51件（心肺同時移植1件を除く）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 例目が大阪大学で実施されてから 18 年が過ぎ、2017 年 11 月末までに 366 人の心臓移植が実施され（国立循環器病研究センター105 人、大阪大学 93 人、東京大学 91 人、東京女子医科大学 25 人、九州大学 21 人、東北大学 18 人、埼玉医科大学 7 人、北海道大学 4 人、岡山大学 1 人、名古屋大学 1 人）、すべての認定施設で心臓移植の実施経験があります。（図 2）



図 2 心臓移植件数（施設別）の推移

◎国内の小児脳死臓器提供と小児心臓移植の現況

- 法改正により 15 歳未満の方からの脳死臓器提供ができるようになりましたので、児童（18 歳未満）の方から臓器提供が行われる際の、レシピエントの選択基準が決められました。臓器毎に選定基準がちがいます（下記）が、心臓では日本臓器移植ネットワークに登録された時の年齢が 18 歳未満の小児が優先されることになりました。
- その結果、法改正後、18 歳未満の方からの臓器提供が 2017 年 8 月 31 日までに 19 件あり、15 名の児童（18 歳未満に登録）が心臓移植を受けることができました。（図 3）



図3 小児脳死臓器提供件数の推移

- 2012年6月15日に、6歳未満小児の心臓移植が行われ、2014年11月24日に小児用体外設置型補助人工心臓 EXCOR（いわゆる Berlin Heart）を装着した6歳未満小児の心臓移植が行われました。
- 国内において、成人ドナー10人、小児ドナー15人から、25人の小児（18歳未満）が心臓移植を受けています。原疾患は、拡張型心筋症20人、拘束型心筋症1人、拡張相肥大型心筋症1人、心筋炎後心筋症1人、DCM/RCM1人で、男児15人でした。（2017年8月31日現在）（図4、5）
- 国内で心臓移植を受けた25人中、20人で移植前に補助人工心臓(VAD)が装着され、4人がカテコラミン投与、1人が医学的緊急度2(入院待機)でした。
20人のVAD装着後に心臓移植を受けた小児例は、以前は体外設置型のニプロVADを装着していた患者さんがほとんど(8人)でしたが、体格の大きな小児7人では植込み型VAD(EVAHEART1人、Jarvik20004人、HVAD1人、HVADの両心VAD1人)が装着され、体格の小さな小児5人ではEXCORが装着されていました。

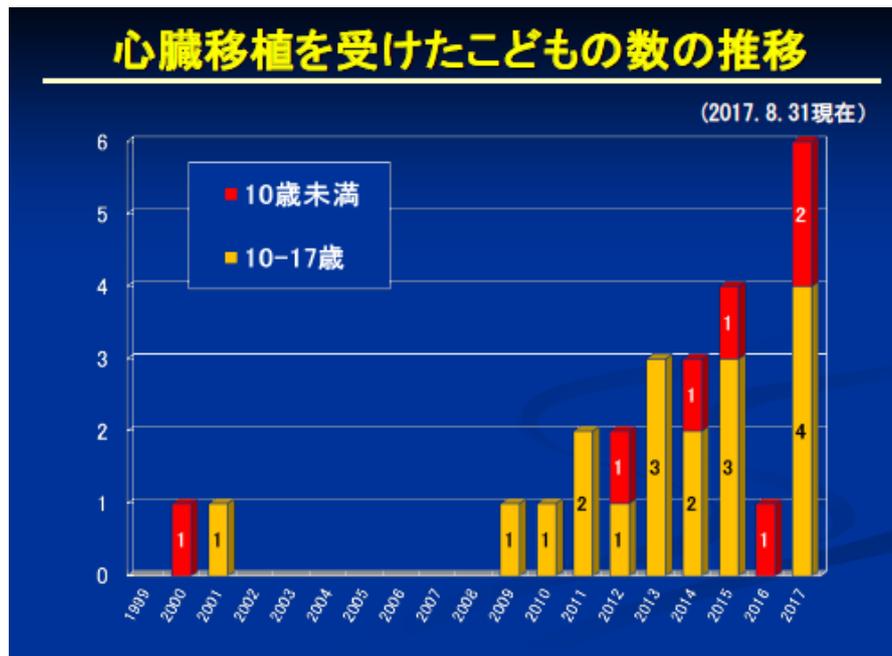


図4 心臓移植を受けたこどもの数の推移

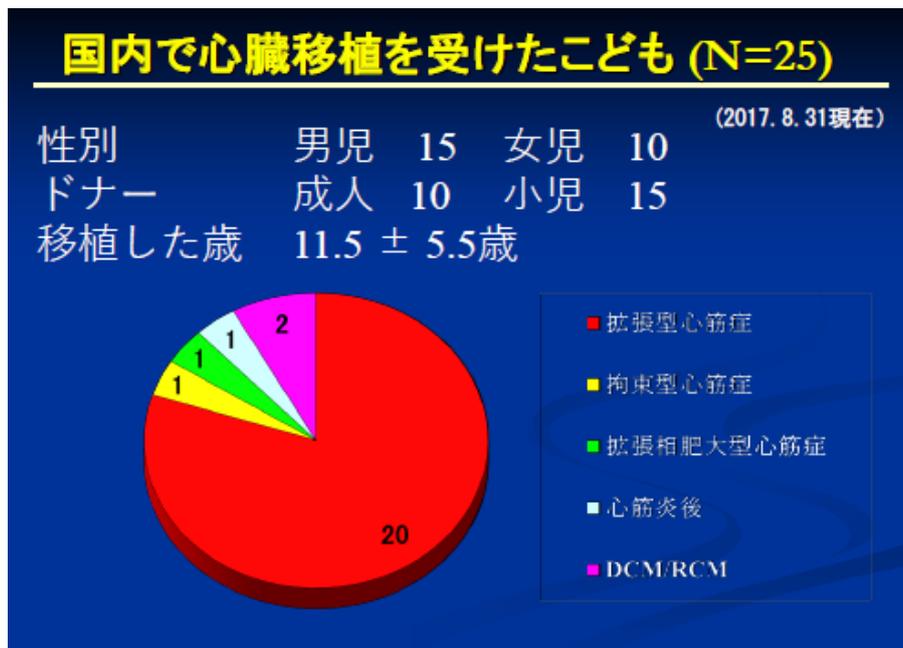


図5 国内で心臓移植を受けたこども

- 25人の待機期間は134-1764日(平均651日)、VAD装着期間は45-1165日(平均672日)でした。1人が移植後11年目に腎不全で、1人が移植後1年半で肺炎死亡されましたが、他の23人は生存中で、10年生存率は94.2%です。(図6)

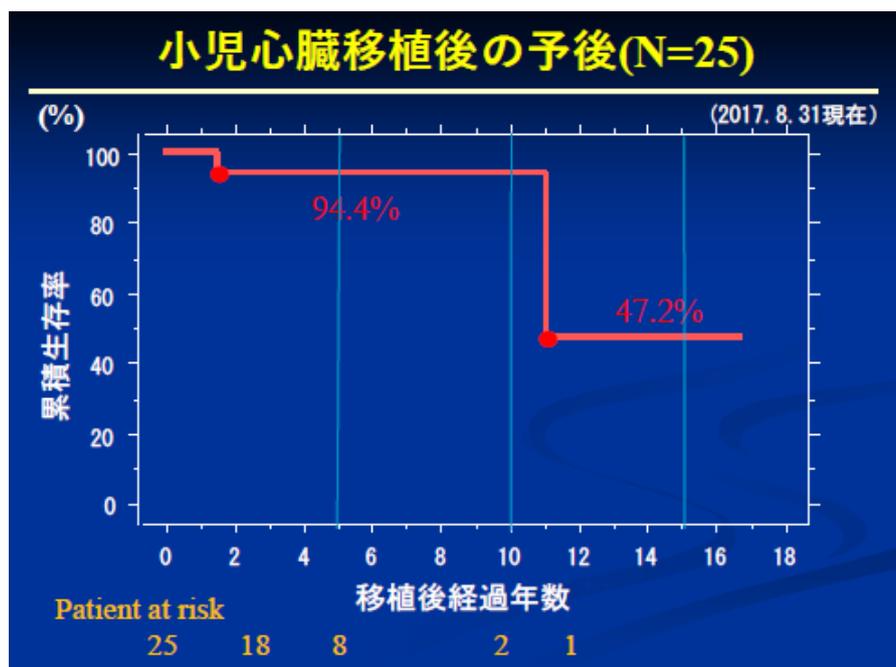


図6 小児心臓移植後の予後

◎海外渡航小児心臓移植の現況

- 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、118人が1984年から2017年12月末までに海外で心臓移植を受けています。男児59人、女児59人、ほぼ同数で、移植時の平均年齢は7.7歳でした。移植を必要とした疾患の大半は拡張型心筋症(76人)でしたが、拘束型心筋症(27人)が多いのが特徴です。
- 拘束型心筋症は、左心室が小さいためにVADを装着して循環を維持するのが難しく、また、病態から肺高血圧・肝腎機能障害に陥りやすいため、医学的緊急度が1度でないと国内では心臓移植が受けられない現状では、海外で心臓移植を受けなければならない状況です。
- 海外で心臓移植を受けた小児(70人)の多くが機械的循環補助のない状況で移植を受けていますが、36人が左心補助人工心臓(LVAD)を、5人がECMO(体外式膜型人工肺装置)を装着後に移植になっています。

2. 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2015年6月末までに計127,097件の心臓移植(年間約4,500-5,000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、2016年末までに台湾で1,439件(2004年を含まず)、韓国で1,317件の心臓移植が行われています。
- 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人でした。法改正後、国内の心臓

実施率も増加しましたが、2016年は51件でしたので、0.37人にしか至っていません。一方、この間、米国の9.96人をはじめ、各国の心臓提供率は増加しています。

- 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、かえって海外渡航を受けた患者は増えました。国内で心臓移植を受けられなかった10歳未満の小児に限らず、国内でも心臓移植可能な、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いう宣言）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制限した影響もあって、2009年をピークに海外渡航心臓移植件数は減少していました。しかし、小児用の体外設置型VADであるEXCORの登場で、乳幼児期に心不全に陥った小児が救命され、安定した状態での海外渡航が可能になったため、海外渡航心臓移植は今でも無くなりません。
- 国内で心臓移植を受けた人はほとんど全て、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、2017年8月31日時点で心臓移植を受けた351例のうち331人（94.3%）に補助人工心臓（VAD）が装着されていました。それに対し、米国では年間約2,400件の心臓移植が行われていますが、status 1の患者さんはその62%で、VADを装着されている患者さんは45%でした。
- 国内で心臓移植を受けた人の待機期間は、平均1,077日（29～4,751日）で、status 1での待機期間は平均942日（29～1,707日）、機械的補助期間（VADの装着期間）は平均970日（20日～1,738日）でした。米国のstatus 1の患者さんの待機期間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。（図7）

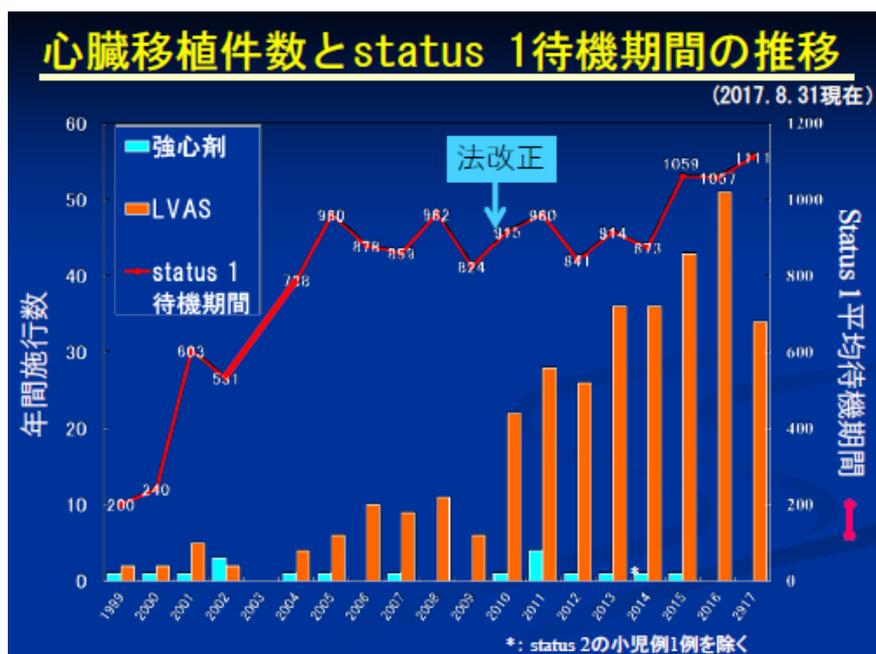


図7 心臓移植件数と status1 待機期間の推移

- 長い間、国内で保険適用されている VAD は体外設置型のものしかありませんでしたが、2010 年 12 月 8 日にサンメディカル社の EVAHEART とテルモハート社の DuraHeart が植込型 VAD として薬事承認され、保険で 4 月 1 日から使用できることになりました。さらに 2012 年 5 月にはソラテック社（現在アボット社傘下）の HeartMate II、2014 年にはジャービックハート社の Jarvik 2000 といった植込型 VAD も認可されましたので、最近では植込型 VAD の患者が大多数を占めるようになりました。（図8）



図8 心臓移植患者の移植前の状態

3. 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 人いることとなります。
- 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のですが、2013 年 2 月からは 60 歳以上の患者も心臓移植の適応として登録されるようになりました。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多く含まれてくることを考慮すると、年齢が 5 年引

き上げられたことで、心臓移植適応患者は2倍程度、即ち年間500-1,300人程度と見込まれます。

- 改正法施行後心臓移植件数は増加したため、一旦待機患者数が170人くらいに一定化（プラトー）に達したように思われましたが、新規登録患者が急増しており、待機患者数は2011年後半から再び増加傾向にあり、2017年11月末現在の登録患者は653人になりました。同時にVADの成績が向上してきたため、現在の心臓移植・新規登録患者の推移とVADの成績の向上を加味して推測すると、VAD装着後の待機期間が7年以上になると予想している報告も出てきています。

4. 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）。
- 心臓移植適応患者は、年齢60歳未満に限っても年間400人前後増加するとされますが、新たに登録される人は年に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（他の計算によっても毎年228人から670人）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。
- 2017年11月30日までの登録待機患者1,433人の中で、329人が亡くなっています。

5. 移植成績

- 国内で2016年6月30日までに心臓移植を受けた286人のうち、これまでに21人が死亡されましたが、残りの265人は生存し、2017年3月末時点で3人が入院加療中である以外は、外来通院しています。
- 生存率は5年93.7%、10年91.3%、15年85.9%です。（図9）

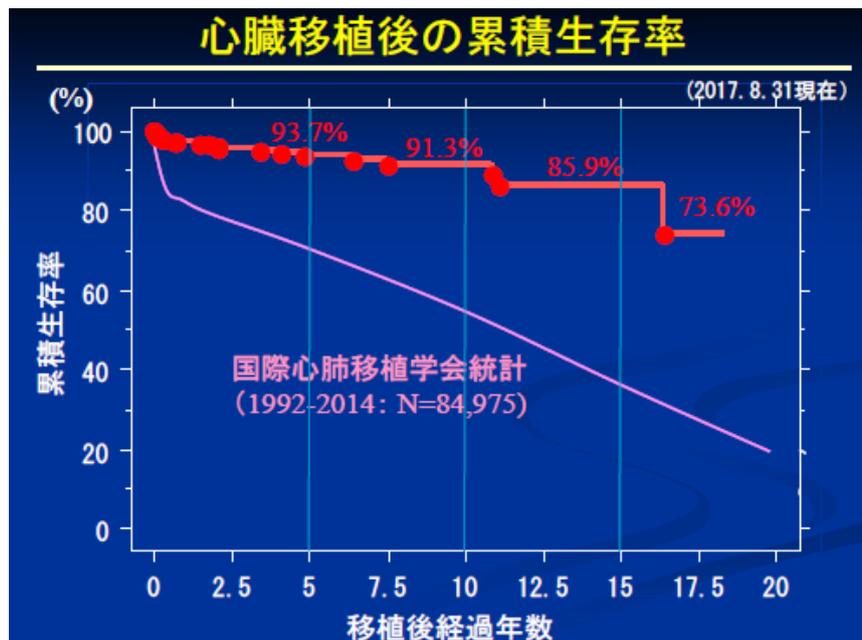


図9 心臓移植の累積生存率

- 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人が帰国しましたが、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）。
- 法制後2014年6月末までに脳死下での臓器提供をした方は331人で、その内245人（2人の心肺同時移植を含む）で心臓が提供・移植されましたが（提供率74.0%）、移植した心臓の不全で死亡したのは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。

6. 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
臓器幹旋費	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100～800万円）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、数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りに頼っているのが現状です。

7. 海外渡航心臓移植の問題点

- 2008年5月に移植医療に関する国際移植学会と世界保健機構（WHO）の共同声明がイスタンブールで出され、臓器移植は自国内で行うようにとの指針が示されました。
- 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へ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、経済的に豊か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見ると、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。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亡くなってことを忘れてはいけません。

（日本心臓移植研究会まとめによる心臓移植レジストリ報告

<http://www.jsht.jp/registry/japan/index.html> からの抜粋・一部改変による）

執筆 縄田 寛

II. 肝臓

1. 概況

- 肝臓は栄養などの合成や代謝、解毒、血液貯蔵、胆汁排泄などさまざまな機能をつかさどっており、生命維持に不可欠な臓器のひとつです。しかしながら、さまざまな原因から肝機能低下が進行した場合に肝硬変へと移行し、さらに非代償性となった場合には代替えの治療方法はなく、移植が唯一の救命の手立てとなります。
- 「臓器移植に関する法律」の施行後、本邦では2017年11月までに432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、福島県立医科大学、北海道大学、三重大学の25施設です（2016年6月時点；五十音順）。
- Starzlらが世界ではじめて1963年に肝移植を行って以降、欧米では脳死肝移植を中心に発展を遂げました。その一方で、我が国では血縁者、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を中心に発展を遂げました。生体肝移植は1989年に初めて、親から子供に対して行われ、また、成人に対する生体肝移植は1993年に初めて施行されました。1997年には臓器移植法が施行され、1999年によりやが我が国で初めて脳死肝移植が行われましたが、それ以降も実施された脳死肝移植の数は欧米に遠く及ばず、その数が少ないこともあり、生体部分肝移植の症例数は年々増加していきました。
- 生体ドナーにかかる負担、リスクの問題は永遠に解決されませんが、レシピエントの手術成績は向上しており、本邦の脳死肝移植と生体肝移植の成績は同等です。
- 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。これまで生体肝移植施行から25年以上が経過し、合併症のみならず精神的側面やQOLなど様々な角度から報告が出始めており、現在、生体肝ドナーに対する短期成績、長期的管理のあり方についてあらためて議論がなされています。

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
- (エ) Budd-Chiari症候群
- (オ) 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

実際には、さらに悪性腫瘍の併存、肝外の重篤な感染症の合併などの移植禁忌となる要素がないこと、本人家族の病状と肝移植に対する十分な理解とサポートが得られること、などもふくめ検討することになります。

- 年齢制限：おおむね70歳までが望ましいとされています（施設により基準が異なります）。生体肝移植の年齢制限は施設間により異なります。

3. 累積、年間移植件数

- 2016年末までに成人・小児を合わせ総移植数は8,825例であり、初回移植8,537例、再移植274例、再々移植14例でした（死体移植がおのおの304例、66例、8例、生体移植がおのおの8,233例、208例、6例）。ドナー別では、死体移植が378例（脳死移植375例、心停止移植3例）、生体移植が8,447例であり、年間400例程度の生体肝移植が日本で行われています。図1に、脳死、生体別に2016年末までの本邦での年間移植数の推移を示します。

生体肝移植の総数は1989年の開始以降、毎年着実に増加を続け2005年に570例のピークに達した後、2006年に初めて減少に転じ、その後若干増加し2007年以降は400例台で推移しています。一方で、脳死肝移植数は2009年までは年間2～13例にとどまっていたが、改正法が年度半ばに施行された2010年に30例と著明に増加し、2015年には初めて年間50例を超えました。さらに昨年2016年も57例となり、今後の脳死ドナー数の増大が期待されます。

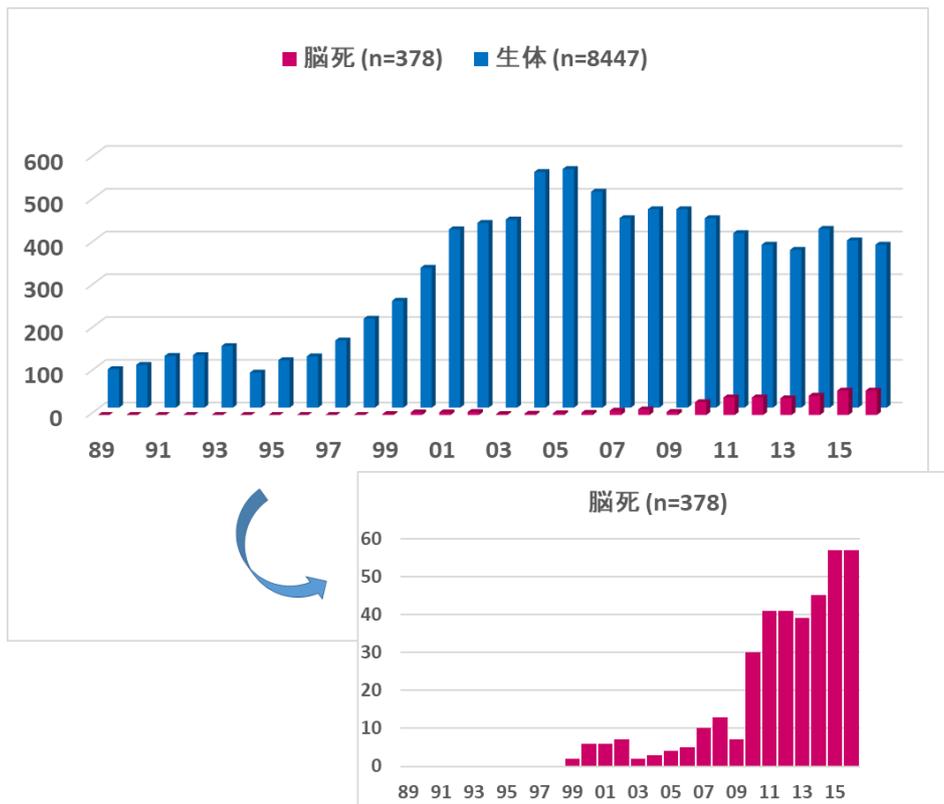


図1 日本における肝移植数

- 米国のOrgan Procurement and Transplantation Network (OPTN)の統計によると、米国で2016年の一年間に7,841例の肝移植が行われ、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7,496例、生体肝移植が345例でした。肝移植は2005年以降は6000例超が一定して施行されており、2016年、2017年と続けて年間7,000例を超えました。生体肝移植は2001年の524例をピークに半減しました。以前は年間250例前後が施行されていましたが、2015年以降は359例、2016年は345例と300例を超えています。米国はまさに移植大国であり、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）。

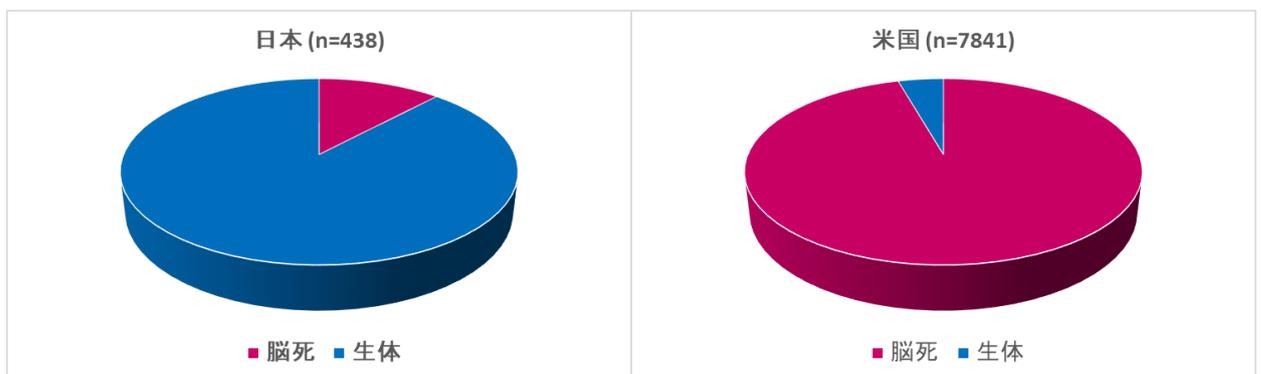


図2 脳死肝移植と生体肝移植の割合：2016年の日米の症例数の比較

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、脳死移植では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。脳死移植では、レシピエントの最低齢は生後19日、最高齢は69歳でした。一方、生体移植では、最低齢は生後9日、最高齢は76歳でした。
- 脳死ドナーに関しては、最高齢は73歳、生体ドナーでは最高齢70歳、最年少は17歳でした。生体ドナーの続柄は、小児では、両親が95%と大半を占めていました。一方、大人では、子供（44%）、配偶者（24%）、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56例が施行されており、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311例（82.3%）とほぼ大半を占めており、そのうち小児レシピエントは23例、18歳以上の成人レシピエントでは288例に全肝移植が行われました。
- 日本での脳死ドナー不足はとても深刻で、境界領域のドナー(marginal donor)からの移植も考慮しなければならない状況にあります。近年では提供いただいた貴重な肝臓を最大限に活用するため、分割肝によるドナープール拡大が図られています。分割肝とは、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であり、これまで外側区域グラフト20例、左葉グラフト11例、右葉系グラフト34例が用いられています。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。

6. 脳死移植待機者数、待機日数

- 2017年11月30日の時点で、336人が脳死肝移植を希望して待機中です。またその内、13人が肝腎同時移植を希望して待機中です。
- 肝移植の対象となる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、I群:劇症肝炎が10点、II群: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。
- 2014年7月から、医学的緊急度3点相当の患者様については登録を行わず、6点以上の患者様のみが登録対象となりました。

- II群に関しては、Child C 10点以上の患者様のみが登録可能になり、今後、登録後は血清ビリルビン値、プロトロンビン活性値、血清クレアチニン値から算出されるMELDスコア (Model for End-stage Liver disease)の高い順に臓器配分の優先順位が決まる予定ですが、2017年12月時点で開始導入時期は未確定です。登録施設の担当者に適宜ご確認ください。
- ただし生体肝移植については、上記の限りではなく、Child B相当であっても肝移植適応と判断した場合には施行可能であり、それぞれの施設基準、適応委員会の判断に準拠します。
- 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。2014年から2016年に限ると、劇症肝炎などのI群に分類される患者様の平均待機期間は20日まで短縮されましたが、依然として、非代償性肝硬変患者はもちろんのこと、劇症肝炎など転帰が短い疾患の場合も、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

(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2,691名(累計登録)のうち、2017年10月31日の時点で既に1,129人が死亡しています。その他では、34人が海外に渡航して肝移植を受け、464人が生体肝移植を受けています。ト

一タラで見ると、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430名(15.9%)に過ぎず、42%の患者様は待機期間中に死亡し、17%の患者様は生体肝移植へ切り替えているのが現状です。したがって、生体ドナーが存在する場合は生体肝移植に頼るのが最も救命の可能性が高い現状は打開されていません。(図3)

(単位:人)

	心臓	肺	肝臓	腎臓	脾臓	小腸
現登録者合計	646	339	331	12,526	211	3
希望	646	251	291	12,526	211	3
待機inactive	-	88	40	-	-	-
死体移植済	361	363	421	3,559	299	13
取消	23	14	312	19,452	71	2
死亡	327	481	1,129	3,811	57	4
生体移植済	-	53	464	2,724	5	0
海外渡航	62	3	34	-	0	0
その他・不明	0	0	0	12	0	0
登録者累計	1,419	1,253	2,691	42,084	643	22
登録開始年月	1997年10月	1998年5月	1997年10月	1995年4月	1999年3月	2000年1月

図3 臓器移植希望者登録の現況 (日本臓器移植ネットワーク ; 2017年10月31日時点)

8. 移植成績

- 2016年末の集計では、国内で脳死肝移植を受けた375名の方々の累積生存率は1年88%、3年85%、5年82%、10年77%、15年77%です。一方、生体肝移植後の累積生存率は、1年85%、3年81%、5年78%、10年73%、15年68%です。脳死移植と生体移植の差はありません(図4 ; 2016年集計)。

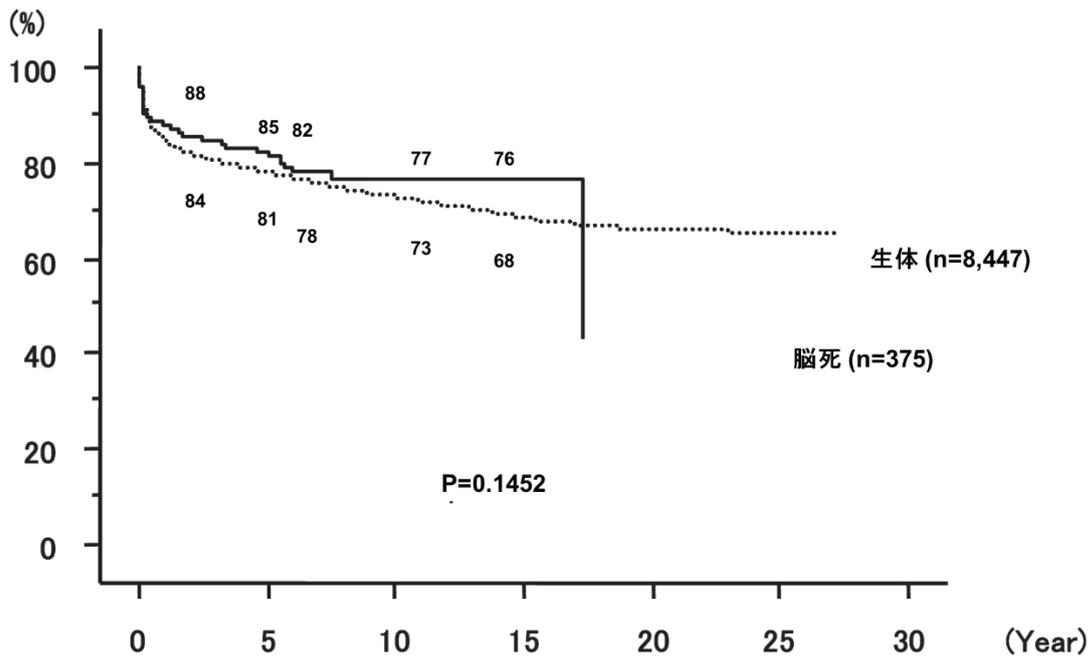


図4 日本における肝移植の患者生存率 —生体肝移植 vs. 脳死肝移植—

- 脳死肝移植における小児と成人の肝移植成績の比較では、小児の累積生存率は、1年81%、3年81%、5年81%、10年81%であるのに対し、成人の累積生存率は、1年88%、3年84%、5年81%、10年75%であり、小児と成人の差はありません。（図5；2016年集計）

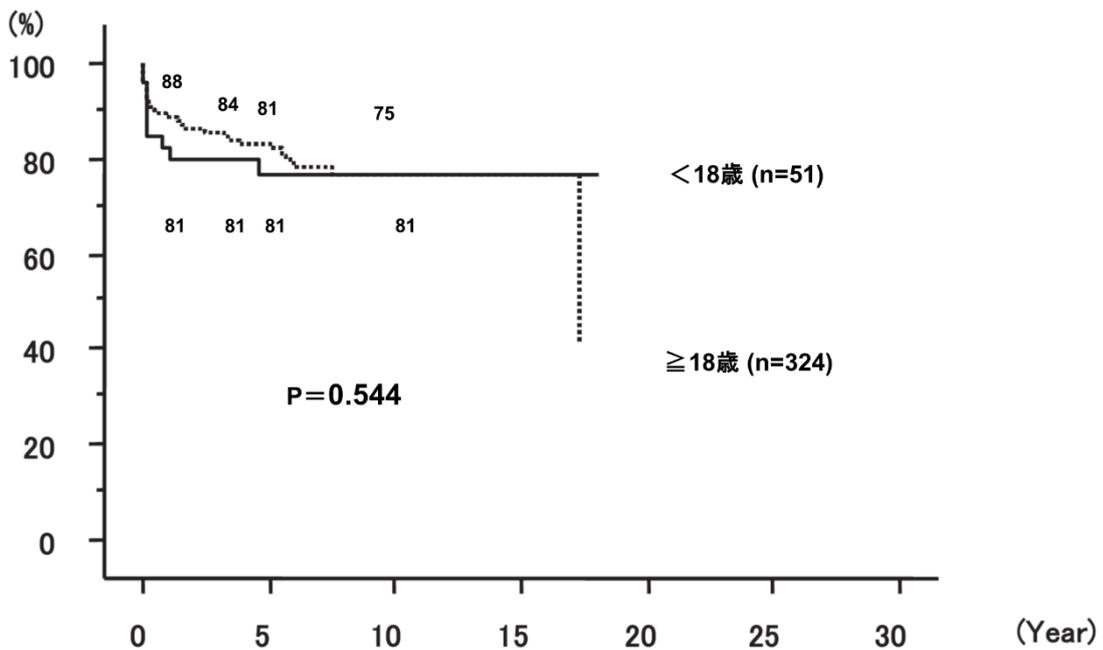


図5 脳死肝移植における年齢別の患者生存率 —小児 vs. 成人—

- 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90%、3年88%、5年87%、10年85%であるのに対し、成人の累積生存率は、1年82%、3年77%、5年73%、10年66%であり、小児肝移植の成績が有意に良好です（図6；2016年集計）。

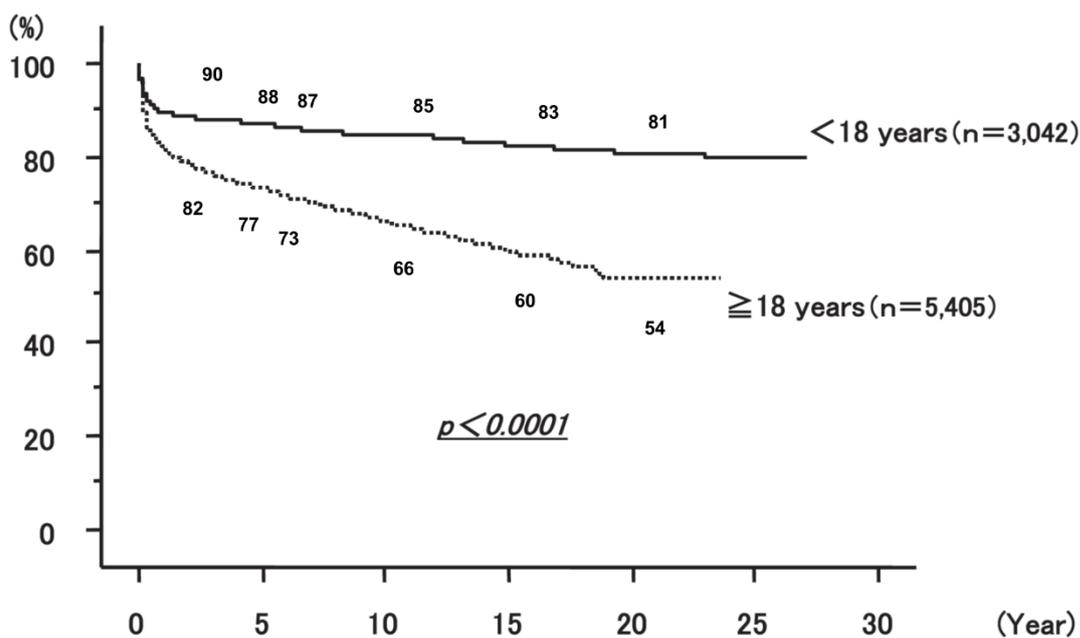


図6 生体肝移植における年齢別の患者生存率 —小児 vs. 成人—

- 生体肝移植では血液型が異なっ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、特に2004年半ばよりリツキシマブという薬剤が臨床使用され始めて以降は、血液型適合と遜色ないほどに改善しています（図7）。しかしながら、やはりまだ2012～2016年の直近5年間の成人での成績でも、一致や適合の移植成績のほうが有意に良好です。（一致：1年88%、3年84%、5年83%、適合：1年87%3年・5年84%、不適合1年80%、3年75%、5年73%
- 2016年にリツキシマブは保険適応となり、血液型不適合生体部分肝移植は通常診療の範疇となりました。

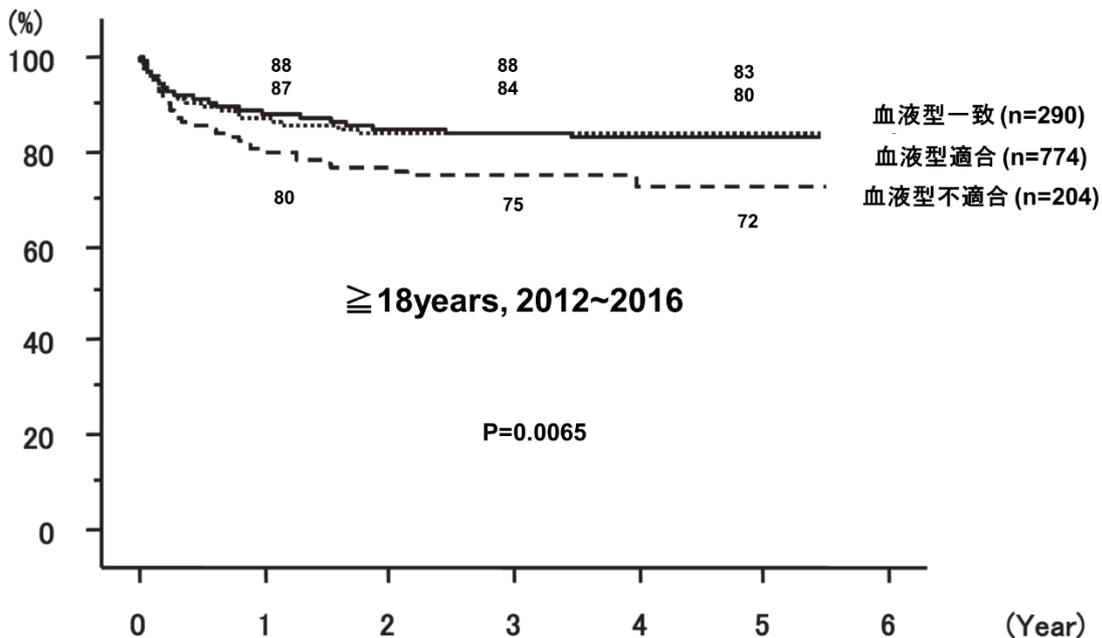


図7 生体肝移植におけるABO血液型適合度別の直近5年間の患者生存率

—血液型一致 vs. 適合 vs. 不適合—

- 2016年12月末までに実施された再肝移植に関して、再肝移植が274例、再々移植が14例でした。再肝移植での累積生存率は、脳死74例で1年72%、3年64%、5年59%、10年45%である一方で、生体214例でも1年60%、3年57%、5年55%、10年50%であり、脳死および生体ともに初回肝移植よりも有意に低くなることが報告されています。

9. 費用

- 医療費助成制度のひとつとして、2010年4月1日から、肝臓移植後の免疫抑制治療を行っている方は、身体障害者手帳1級が取得可能になりました。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、肝移植周術期の入院費用と肝移植後の外来費用のうち、免疫抑制剤のみが適用とされ、患者負担が過大なものとならないよう、所得に応じて1月あたりの負担額が設定されています。ただし、自治体によって異なるので確認が必要です。
- 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、カロリー病、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。ただし、肝癌の長径および個数については、病理結果ではなく、当該移植実施日から1月以内の術前画像を基に判定することを基本とすると定められています。また当該移植前に肝癌に対する治療を行った症例に関しては、当該治療を終了した日から3月以上経過後の移植前1月以内の術前画像を基に判定するものとされています。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。

- 脳死肝移植で健康保険の対象となる疾患については、基本的に生体肝移植と同様の考え方となります。また脳死肝移植特有の費用として、脳死ドナーからの臓器搬送費や臓器移植ネットワークへのコーディネート経費などが別途に必要になります。ただし2006年4月1日より健康保険の対象となりましたので、臓器搬送費（搬送距離により異なる）は療養費として支給されます。

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。生体肝移植においては、世界的にはドナーの右肝切除が大半をしめますが、本邦ではドナーの安全性を考慮して、より少ない肝切除ですむ左肝切除を第一選択とする施設が多いです。また、ドナー手術の低侵襲化、特に腹腔鏡の導入などを取り入れている施設も増えてきています。
- 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。

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います。
 - 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）

- 2016年の国内での腎臓移植件数を表1に示します。2016年の1年間で、生体腎移植1,471例（89.3%）、献腎移植177例（10.7%）、合計1,648例が施行されております（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61例（3.7%）、脳死下116例（7.0%）の提供でした。2015年の移植件数、生体腎1,503例、献腎167例、計1,670例と比較すると、それぞれ、生体腎移植32例の減少、献腎移植10例の増加で、合計では22例減少しました。献腎移植のうち、脳死下提供は12例増加し、心停止下提供は2例減少しました。

表1 2016年の腎移植実施症例数

	腎移植件数
生体腎	1,471 (89.3%)
献腎（心停止下）	61 (3.7%)
献腎（脳死下）	116 (7.0%)
計	1,648

4. 移植患者の性別・年齢（図1,2）

2017年6月30日時点での2016年腎移植実施症例登録情報（詳細登録）にデータ入力された1,486例での集計結果を示します。

- 腎移植レシピエントの性別は、生体腎では男性873例（65.6%）、女性458例（34.4%）、献腎移植では男性82例（52.9%）、女性73例（47.1%）、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45.7歳、献腎が47.1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25.8%を占めています。10歳未満への腎移植数は生体腎移植が31例ですが、献腎移植は5例で、合計では36例（2.4%）と非常に少ないのが現状です。

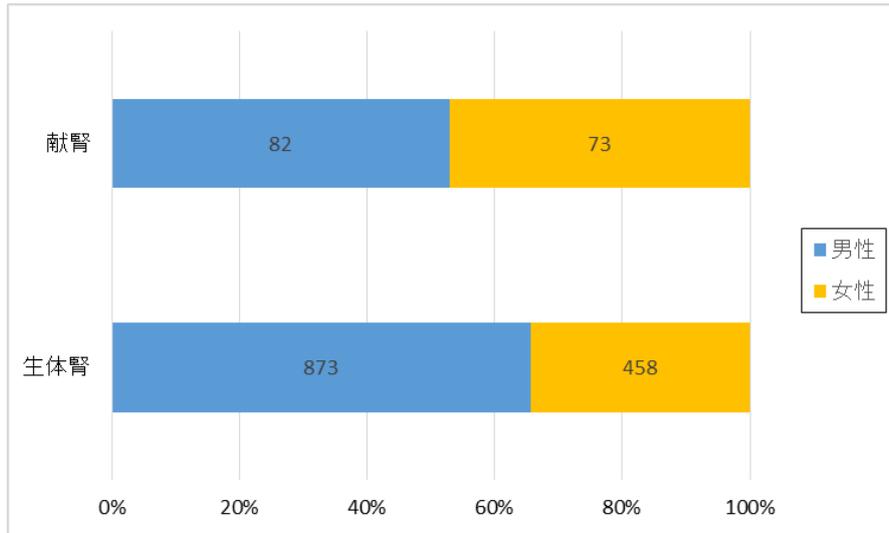


図1 2016年症例 レシピエントの性別

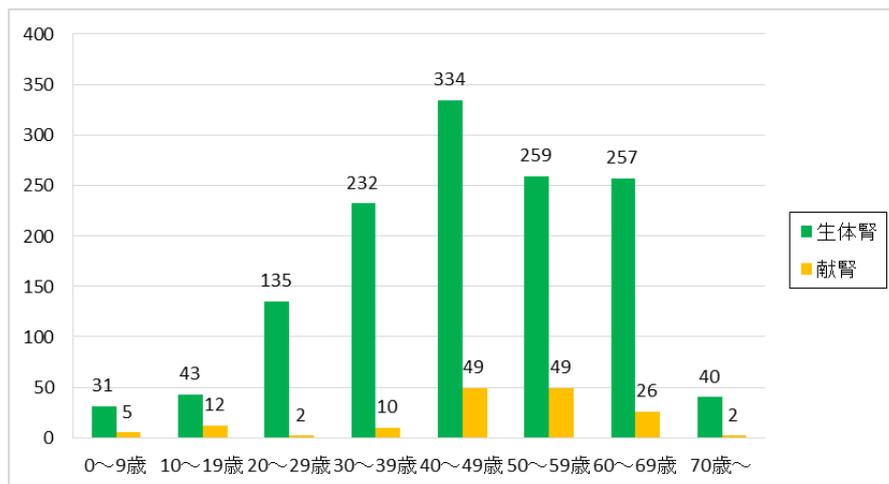


図2 2016年症例 レシピエントの年齢

5. 腎移植数の推移 (図3, 表2)

- 2016年の腎移植数は1,648例で、前年より22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かか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。2016年は生体腎移植が

32例減少したため、前年度に比べて減少しました。一方、2016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177例で2015年の167例より10例増加していますが、これは脳死下での腎移植が増加したためによるものです。

なお、2016年末の透析患者数は329,609人で年々増加していますが、献腎移植希望登録数は2016年末で12,828人となっています。

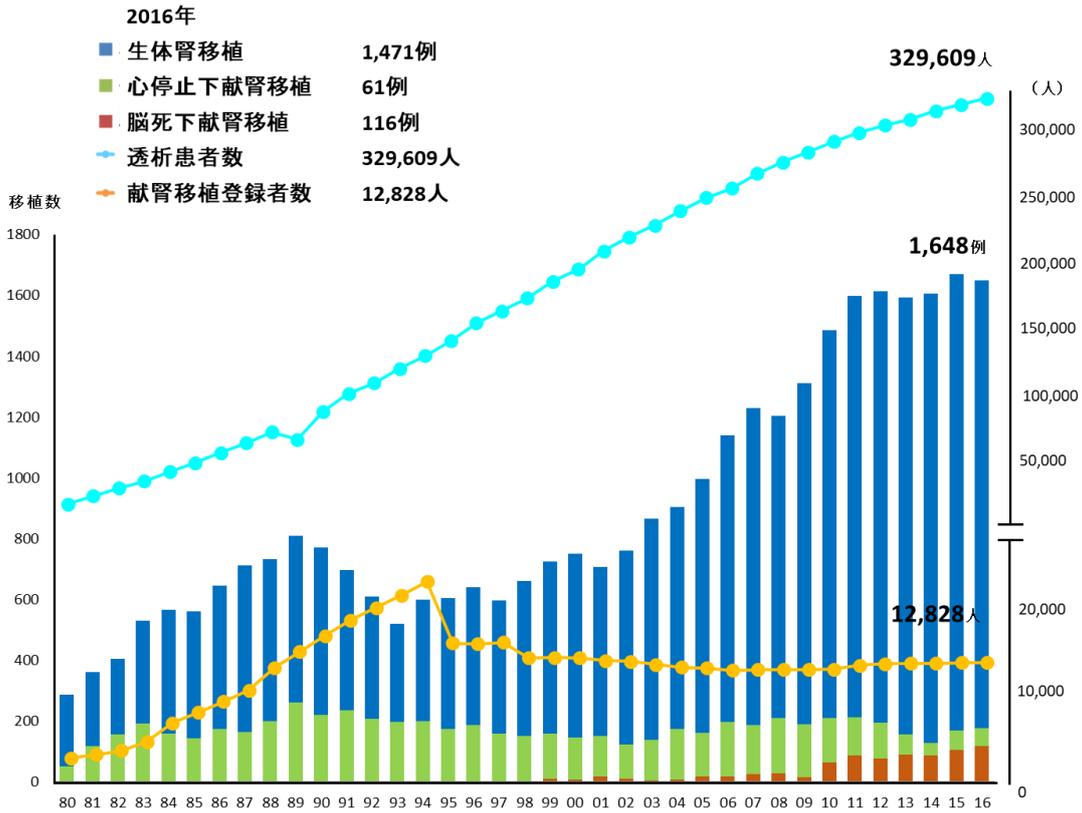


図3 腎移植数の推移

表2 年次別腎移植患者数

年	～73	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93
生体腎移植	137	38	37	82	117	131	133	170	221	176	236	242	249	339	405	417	470	549	534	547	551	463	402	323
心停止下腎移植	37	4	4	4	8	4	22	27	36	51	49	118	154	191	159	143	174	163	198	261	220	234	207	197
計	174	42	41	86	125	135	155	197	257	227	285	360	403	530	564	560	644	712	732	808	771	697	609	520

年	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16
生体腎移植	399	432	453	437	510	556	603	554	637	728	731	835	941	1043	994	1122	1277	1396	1420	1438	1479	1503	1471
心停止下腎移植	199	172	186	159	149	150	139	135	112	134	167	144	181	163	184	175	146	126	116	67	42	63	61
脳死下腎移植					8	7	16	10	4	6	16	16	16	24	26	14	62	86	77	88	85	104	116
計	598	604	639	596	559	724	749	705	759	866	904	995	1138	1230	1204	1311	1485	1596	1613	1533	1606	1670	1648

6. 献腎移植待機者数・待機日数

- 2016 年末で 329,609 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 385.1 人に 1 人が透析患者となっています（日本透析医学会「わが国の慢性透析

療法の実況」2016年12月31日現在)。透析患者のうち12,828人(2016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、2016年は待機者12,828人に対して177例の献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。

- 日本臓器移植ネットワークによると、2016年に献腎移植を受けた方の平均待機日数は4,834日(13.2年)でした。そのうち16歳未満は1,018日(2.8年)で、16歳以上では5,038日(13.8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12,828名(2016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2016年12月31日現在3,659名となっており、同時期までに献腎移植を受けられた3,736名とほぼ同数になっています。

8. 腎移植成績 (レシピエント追跡調査)

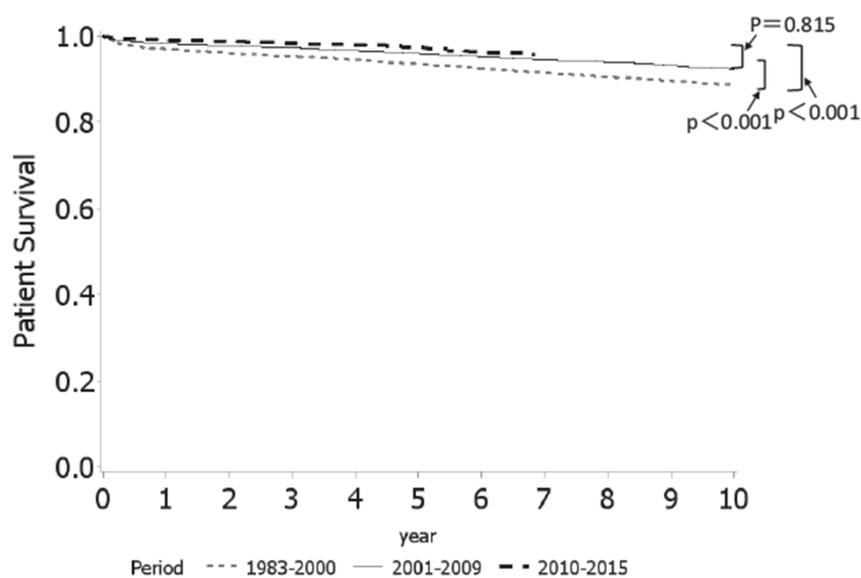
- 2017年6月30日までに得られた累積追跡調査データのうち、日付や転帰の記載(入力)に関して不備のない症例について、2017年6月30日時点での患者および移植腎の転帰について調査しました。その結果、生存生着中が16,416例、生存しているが移植腎は廃絶している症例が3,389例、生存しているが移植腎の転帰が分からない症例が697例、すでに死亡している症例が4,516例、追跡不能が6,567例ありました。

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の成績は改善されています。今回の調査では、年代別生存率、生着率を1983~2000年、2001~2009年、2010~2015年の3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。
- 生体腎移植、献腎移植のいずれにおいても、生存率・生着率は年代とともに上昇しており、特に2001年以降は良好な成績でした。生存率に関しては、生体腎では1983~2000年で1年生存率97.0%、5年生存率が93.5%でしたが、2010~2015年では99.2%、97.4%に上昇しています。献腎においても同様に1983~2000年の92.5%、

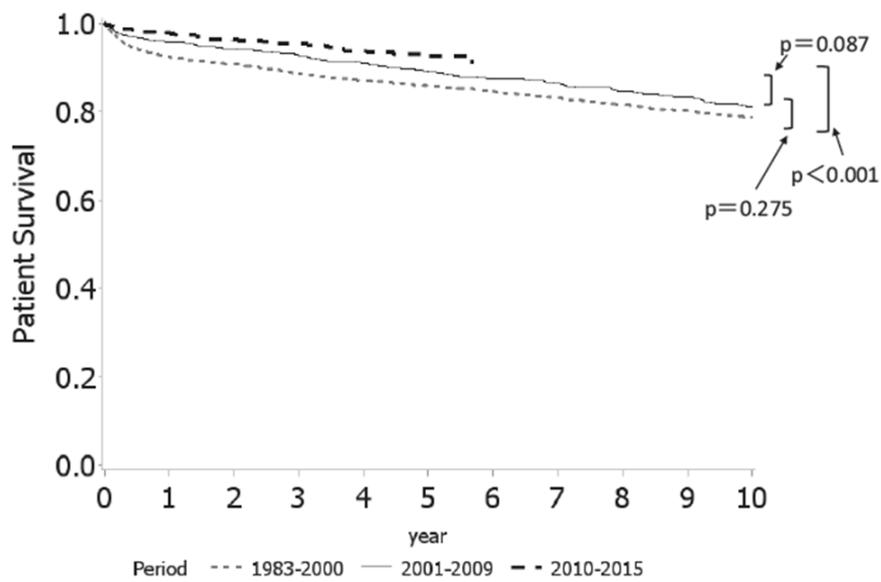
85.8%から2010～2015年では97.9%、92.7%と上昇がみられています。生着率についてはさらに伸び幅が大きく、生体腎では1983～2000年で1年生着率92.9%、5年生着率が81.9%でしたが、2010～2015年では98.7%、94.5%に上昇しており、献腎では1983～2000年の81.4%、64.6%から2010～2015年では96.5%、87.3%へと著明に上昇していました。

- 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ー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。最近では、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では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。



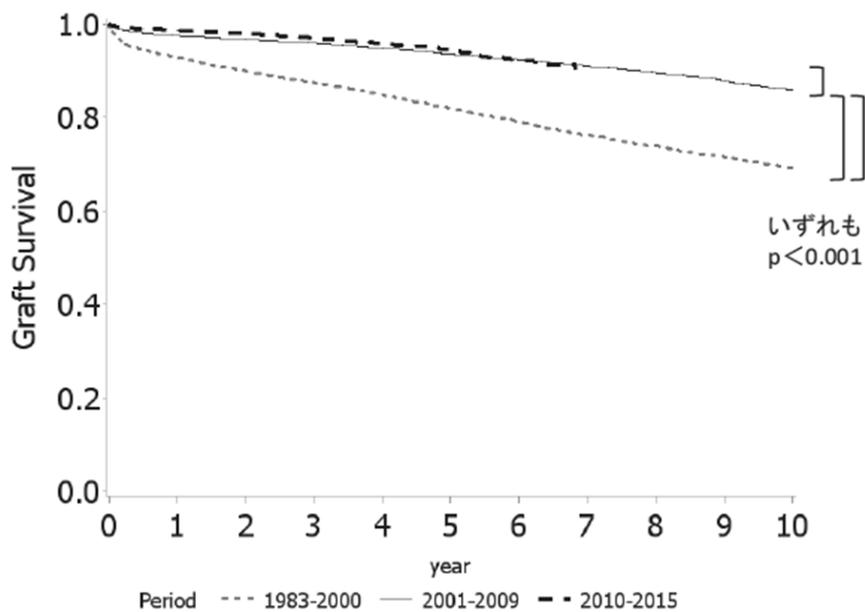
	症例数	1年	5年	10年	15年
1983～2000年	7,412	97.0%	93.5%	88.8%	84.3%
2001～2009年	6,859	98.2%	96.0%	92.4%	88.4%
2010～2015年	6,283	99.2%	97.4%	—	—

図4 年代別生存率（生体腎）



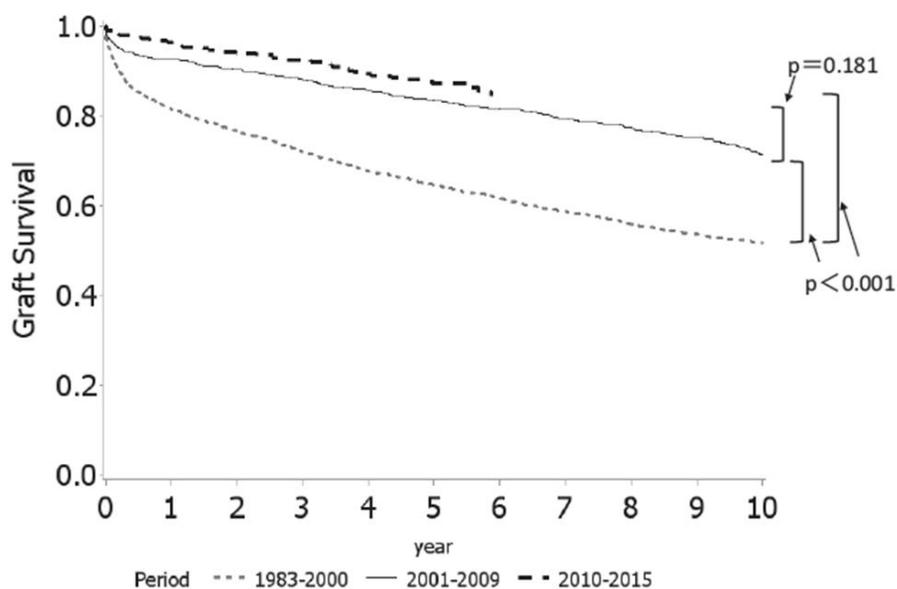
	症例数	1年	5年	10年	15年
1983～2000年	2,800	92.5%	85.8%	78.8%	71.0%
2001～2009年	1,328	95.9%	89.2%	81.2%	66.4%
2010～2015年	791	97.9%	92.7%	—	—

図5 年代別生存率（献腎）



	症例数	1年	5年	10年	15年
1983～2000年	5,535	92.9%	81.9%	69.4%	60.3%
2001～2009年	6,242	97.5%	93.6%	86.0%	75.8%
2010～2015年	5,888	98.7%	94.5%	—	—

図6 年代別生着率（生体腎）



	症例数	1年	5年	10年	15年
1983～2000年	2,265	81.4%	64.6%	51.6%	42.2%
2001～2009年	1,172	92.5%	83.3%	71.4%	48.4%
2010～2015年	739	96.5%	87.3%	—	—

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、1983～2000年、2001～2009年、2010～2015年の3期に分けて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。

表3 レシピエントの死亡原因

死因	1983～2000年		2001～2009年		2010～2015年	
感染症	323	12.6%	128	18.5%	32	19.8%
心疾患	354	13.8%	97	14.0%	18	11.1%
悪性新生物	275	10.7%	118	17.1%	24	14.8%
脳血管障害	301	11.7%	45	6.5%	10	6.2%
その他の循環器疾患	50	1.9%	12	1.7%	6	3.7%
その他の中枢神経系疾患	18	0.7%	2	0.3%	0	0.0%
消化器疾患	224	8.7%	38	5.5%	12	7.4%
呼吸器疾患	128	5.0%	43	6.2%	12	7.4%
血液・造血器疾患	31	1.2%	11	1.6%	0	0.0%
自殺	29	1.1%	10	1.4%	1	0.6%
事故	24	0.9%	12	1.7%	3	1.9%
腎・泌尿器疾患	20	0.8%	15	2.2%	0	0.0%
その他	247	9.6%	81	11.7%	17	10.5%
不明	511	19.9%	77	11.1%	25	15.4%
未入力	38	1.5%	3	0.4%	2	1.2%
合計	2,573		692		162	

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、移植時期別に3期に分けて、全レシピエント（生体腎＋献腎）で調査しました。いずれの時期でも慢性拒絶反応による移植腎廃絶が最多でしたが、その割合は1983～2000年で62.0%、2001～2009年で25.0%、2010～2015年12.2%で、新しい時期の方が観察期間が短いため低くなっています。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。

表4 レシピエントの移植腎廃絶原因

廃絶原因	1983～2000年		2001～2009年		2010～2015年	
慢性拒絶反応	3,456	62.0%	311	25.0%	35	12.2%
急性拒絶反応	347	6.2%	68	5.5%	20	7.0%
原疾患の再発によるもの	135	2.4%	61	4.9%	7	2.4%
Primary Nonfunction	117	2.1%	68	5.5%	11	3.8%
拒絶反応に感染症、多臓器不全などが合併	100	1.8%	44	3.5%	5	1.7%
患者自身による免疫抑制剤の中止	58	1.0%	40	3.2%	4	1.4%
医学的理由による免疫抑制剤の中止	56	1.0%	15	1.2%	2	0.7%
薬剤性腎障害	19	0.3%	5	0.4%	0	0.0%
技術的問題	15	0.3%	14	1.1%	1	0.3%
その他	499	8.9%	314	25.3%	74	25.8%
不明	289	5.2%	41	3.3%	17	5.9%
未入力	485	8.7%	261	21.0%	111	38.7%
合計	5,576		1,242		287	

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 2015 年までに施行された生体腎移植 9,625 例に調査しましたが、移植後 3 ヶ月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年時点で各々 web 登録に入力済であった症例を対象とした調査報告があり、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 1 名、1 年で 7 名、2 年で 3 名、3 年で 4 名、4 年で 6 名、5 年で 5 名、6 年で 3 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 402 例 (7.2%) 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 ヶ月で 46 名 (0.7%)、1 年の時点で 40 例 (0.7%) に認められましたが、移植後 6 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

	提供後3か月 (入力済n=6,370)		提供後1年 (入力済n=5,576)		提供後2年 (入力済n=3,891)		提供後3年 (入力済n=3,185)		提供後4年 (入力済n=2,333)		提供後5年 (入力済n=1,522)		提供後6年 (入力済n=1,024)	
生存	5,897	94.1%	5,167	92.7%	3,351	86.1%	2,609	81.9%	1,829	78.4%	1,113	73.1%	675	65.9%
死亡	1	0.0%	7	0.1%	3	0.1%	4	0.1%	6	0.3%	5	0.3%	3	0.3%
死亡理由														
悪性新生物					1		3		2				1	
脳血管障害			2						1				1	
消化器疾患											1			
呼吸器疾患	1		1						1					
血液・造血器疾患							1							
自殺			2						1					1
事故			1						1					
その他			1		2						3			
未入力											1			
不明	372	5.8%	402	7.2%	537	13.8%	572	18.0%	498	21.3%	404	26.5%	346	33.8%
不明理由														
ドナー本人による来院中止	84		188		236		261		309		308		253	
その他	183		90		54		25		22		19		19	
未入力	105		124		247		286		187		77		74	

対象：2009～2015 年実施生体腎移植症例 9,625 例

表 6 生体腎移植ドナーの合併症

	提供後3か月		提供後1年		提供後2年		提供後3年		提供後4年		提供後5年		提供後6年	
尿蛋白														
-	2,044	32.1%	1,740	31.2%	720	18.5%	552	17.3%	363	15.6%	204	13.4%	121	11.8%
±	148	2.3%	144	2.6%	76	2.0%	57	1.8%	42	1.8%	33	2.2%	15	1.5%
+	44	0.7%	35	0.6%	20	0.5%	11	0.3%	11	0.5%	5	0.3%	5	0.5%
++	1	0.0%	5	0.1%	4	0.1%	3	0.1%	2	0.1%	3	0.2%	2	0.2%
+++	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.1%
不明	166	2.6%	229	4.1%	29	0.7%	29	0.9%	15	0.6%	8	0.5%	7	0.7%
未入力	3,966	62.3%	3,423	61.4%	3,042	78.2%	2,533	79.5%	1,900	81.4%	1,269	83.4%	873	85.3%
透析														
あり	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
なし	5,159	81.0%	4,533	81.7%	2,957	76.0%	2,310	72.5%	1,583	67.9%	912	59.9%	506	49.4%
不明	822	12.9%	701	12.6%	489	12.6%	520	16.3%	459	19.7%	407	26.7%	335	32.7%
未入力	389	6.1%	322	5.8%	445	11.4%	355	11.1%	291	12.5%	203	13.3%	183	17.9%
高血圧														
(登録時)														
あり	1,634 (17.1%)	7.6%	701	12.6%	469	12.1%	405	12.7%	313	13.4%	194	12.7%	104	10.2%
なし	6,796 (71.1%)	4.0%	3,434	61.6%	2,283	58.7%	1,753	55.0%	1,165	49.9%	647	42.5%	344	33.6%
不明	511 (5.4%)	1.9%	1,105	19.8%	687	17.7%	688	21.0%	566	24.3%	479	31.5%	393	38.4%
未入力	617 (6.5%)	3.9%	336	6.0%	452	11.6%	359	11.3%	289	12.4%	202	13.3%	183	17.9%

対象：2009～2015 年実施生体腎移植症例 9,625 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カ国で腎移植をうけていたこととなりますが、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、病気の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1型糖尿病（インスリン依存型糖尿病）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、このよう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。2017年6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、長崎大学の18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、2017年11月現在、以下に示す様に213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648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302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40名弱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57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71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て以来27例の生体膵臓移植（SPK 21例、PTA 5例、PAK 1例）が実施されています。生体膵臓移植は未だ保険適応ではなく、2014年以降は行われていません。

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果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、2017年11月30日現在、全国で213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92人、女性121人で、年齢別では40歳代が101人と最も多く、次いで50歳代69人、30歳代の34人と続きます。レシピエントカテゴリー別では、SPKが168人と大半を占め、PAKが35人で、PTAが10人です。

血液型

A	70
B	52
O	65
AB	26
計	213

性別

男性	92
女性	121
計	213

術式

膵腎同時移植 (SPK)	168
腎移植後膵移植 (PAK)	35
膵単独移植 (PTA)	10
計	213

年齢

0-9歳	0
10-19歳	1
20-29歳	1
30-39歳	34
40-49歳	101
50-59歳	69
60-69歳	7
70歳-	0
計	213

待機期間

1年未満	53
1年以上2年未満	30
2年以上3年未満	22
3年以上4年未満	29
4年以上5年未満	22
5年以上	57
計	213

原疾患

1型糖尿病	213
2型糖尿病	0
膵全摘後	0
その他	0
計	213

2017年11月30日現在

4. 待機中の死亡者と登録取り消し数

- これまでの登録待機患者の中で、2017年11月30日現在57人の方が糖尿病性合併症等にて亡くなっています。また71人がなんらかの理由で登録を取り消しています。

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、2016年12月末日までに284例の脳死下での膵臓移植（うち232例のSPK、37例のPAK〔腎移植後〕および15例のPTA）と3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122例、男性162例でした。年齢は60歳以上が20例、50代が63例、40代が83例と59%が40歳以上の高年齢層でした（図2）。また、死因の52%（147例）が脳血管障害です（図3）。次に、総冷阻血時間は膵が平均12時間00分、腎が平均10時間41分でそれぞれ許容範囲内でした（図4）。

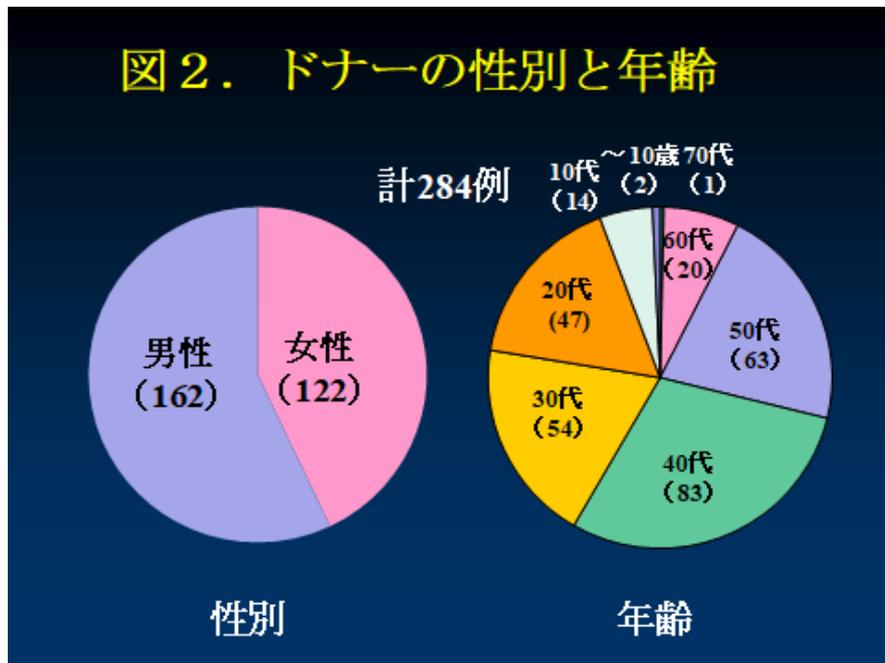


図2. ドナーの性別と年齢

図3. ドナーの死亡原因

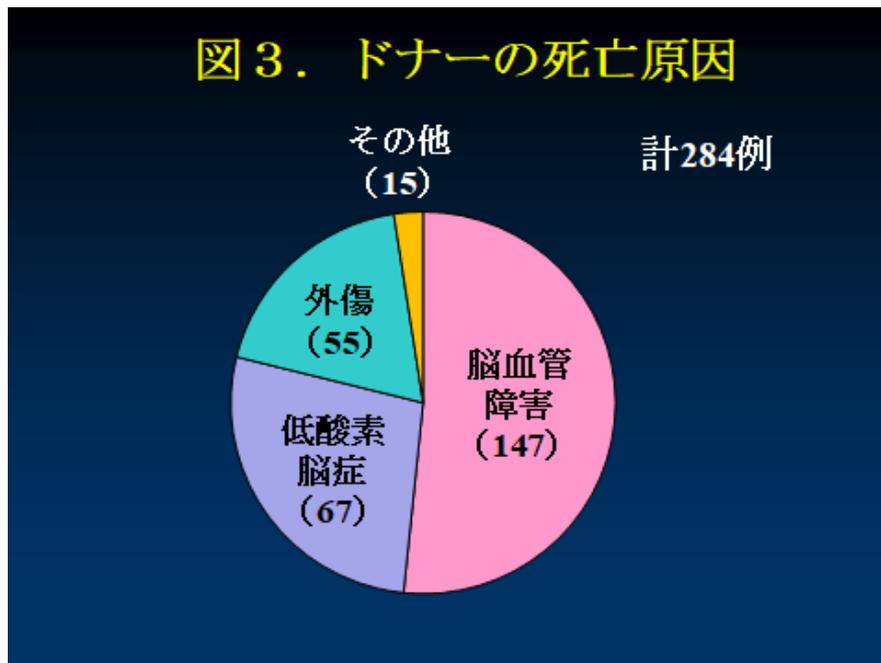
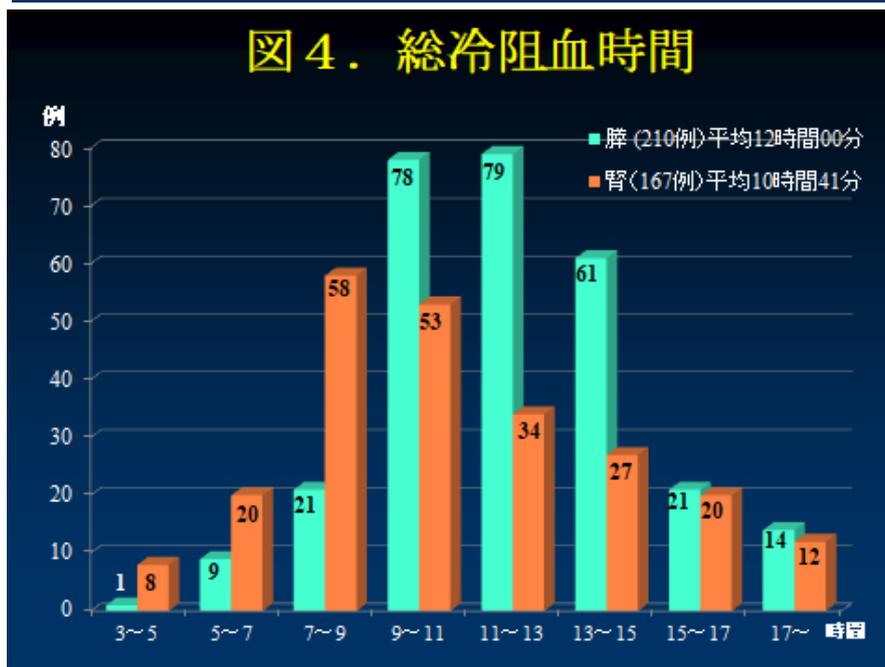


図4. 総冷阻血時間



- レシピエント；性別は女性183例、男性101例でした。年齢は30歳代が85例、40歳代132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28.0年でした。また登録から移植までの待機期間は最短で11日、最長で4,974日です。平均待機期間は1,305日と昨年の集計（1,326日）と比べやや短くなっています（図8）。

図5. レシピエントの性別と年齢

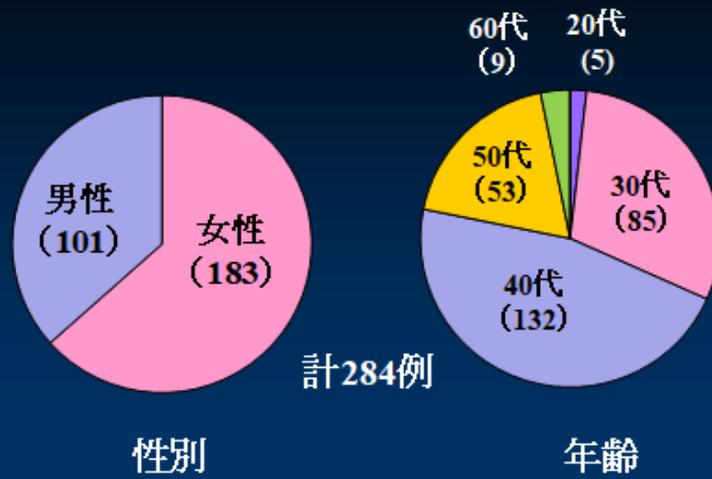


図6. 透析歴

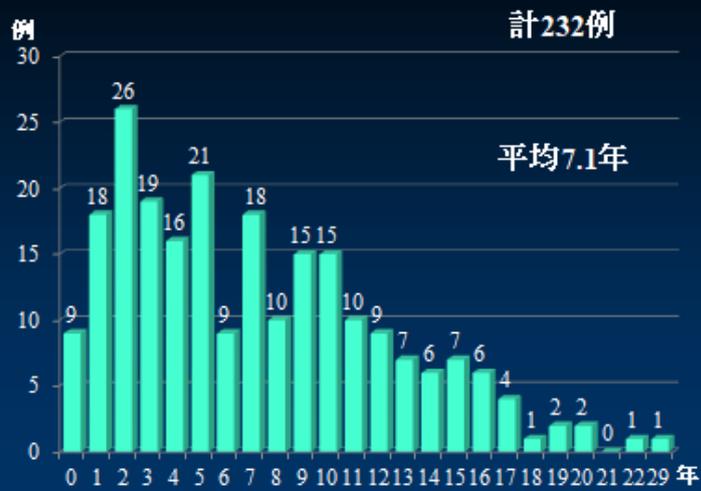


図7. 糖尿病歴

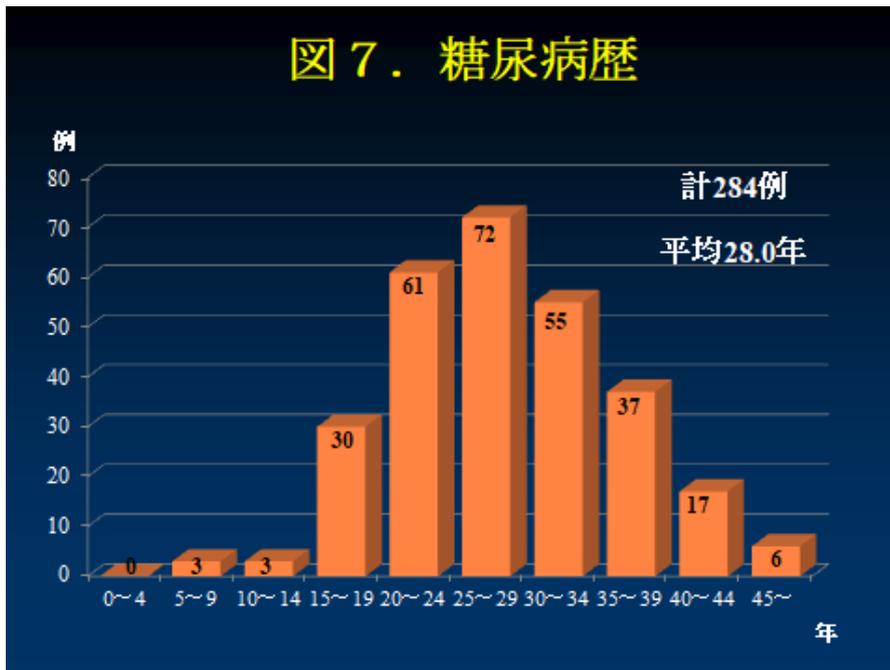
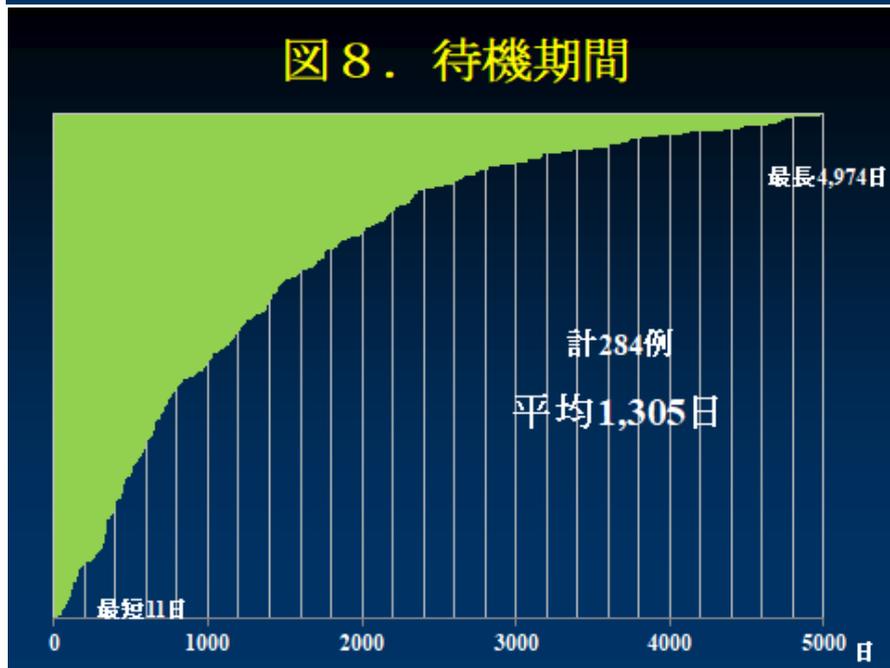


図8. 待機期間

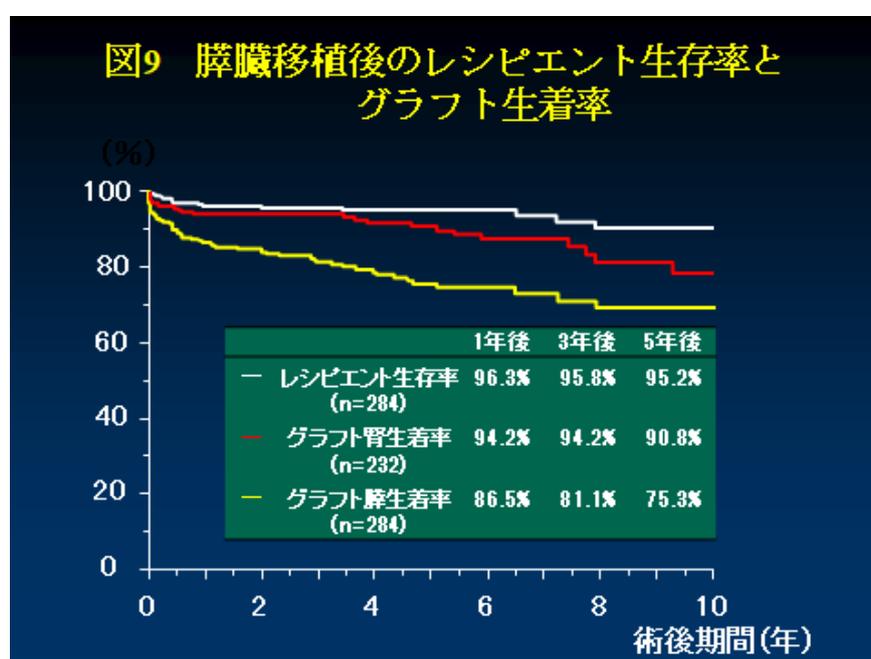


7. 移植成績

- 284例の脳死・心停止下臓臓移植のうち、15例が亡くなっています（SPK12例、PAK1例、PTA2例）。6例が感染症、3例が脳出血、2例が心不全、1例が不慮の事故、1例が脳腫瘍、1例が回盲部腫瘍、1例が全身状態悪化にて亡くなっています。移植臓の正着については、15例がグラフト血栓症、16例が慢性拒絶反応、8例が1型糖尿病再発、4例が急性拒絶反応にてインスリン再導入となっています。その他ではグラフト十二指腸穿孔にて2例、グラフト十二指腸出血、グラフト膵炎にてそれぞれ1例が

移植膵機能喪失となっています。亡くなった例を除くと、計46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86.5%、81.1%、75.3%です（図9）。

一方、同時に移植した腎臓232例の正着については、死亡例11例を除く15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、1例の怠薬、2例の尿路感染症、2例のBKウイルス腎症による機能喪失の他に8例が透析再導入となっています。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94.2%、94.2%、90.8%です（図9）。



8. 生体膵臓移植について

- 生体膵臓移植は2015年12月までに27例行われています。ドナーは5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；7例）からであり、ドナーの平均年齢は54.4歳（27-72歳）と高齢です。一方、レシピエントは男性10例、女性17例で、平均年齢は35.2歳（25-50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：3名が亡くなっています。死因はそれぞれ脳梗塞、脳腫瘍、原因不明です。移植膵機能については、9例が機能廃絶しており、その原因は、3例が血栓症、1例が原発性無機能、1例が1型糖尿病の再発、4例が慢性拒絶でした。

9. 費用

- 2006年4月1日より、生体以外の臍臓移植は保険適応となりました。

10. その他

- 臍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、臍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つの腎臓は臍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

- 肺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。
- 生体肺移植においては、提供者の手術に関わるリスクと、術後の肺活量の低下（15%程度）に配慮する必要があります。

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で定めた以下の疾患が対象とされています。なお、疾患分類は 2015 年に改定され、現在は新分類で運用されています。

1 肺高血圧症

1.1 特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症

- 1.2 薬物／毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症
- 1.3 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症
- 1.4 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症
- 1.5 先天性短絡性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症（アイゼンメンジャー症候群）
- 1.6 その他の疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
- 1.7 肺静脈閉塞症（PVOD）／肺毛細血管腫症（PCH）
- 1.8 慢性血栓塞栓性肺高血圧症
- 1.9 多発性肺動静脈瘻
- 1.10 その他の肺高血圧症
- 2 特発性間質性肺炎（IIPs）
 - 2.1 特発性肺線維症（IPF）
 - 2.2 特発性非特異性間質性肺炎（INSIP）
 - 2.3 特発性上葉優位型間質性肺炎（IPPFE）
 - 2.4 上記以外の IIPs
- 3 その他の間質性肺炎
 - 3.1 膠原病合併間質性肺炎
 - 3.2 薬剤性肺障害
 - 3.3 放射線性間質性肺炎
 - 3.4 慢性過敏性肺炎
 - 3.5 上記以外のその他の間質性肺炎
- 4 肺気腫
 - 4.1 慢性閉塞性肺疾患（COPD）
 - 4.2 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠乏症
- 5 造血幹細胞移植後肺障害
 - 5.1 閉塞性 GVHD
 - 5.2 拘束性 GVHD
 - 5.3 混合性 GVHD
- 6 肺移植手術後合併症

- 6.1 気管支合併症（吻合部および末梢も含む）（狭窄など）
- 6.2 肺動脈吻合部合併症（狭窄など）
- 6.3 肺静脈吻合部合併症（狭窄など）
- 7 肺移植後移植片慢性機能不全（CLAD）
 - 7.1 BOS
 - 7.2 RAS
 - 7.3 その他の CLAD
- 8 その他の呼吸器疾患
 - 8.1 気管支拡張症
 - 8.2 閉塞性細気管支炎
 - 8.3 じん肺
 - 8.4 ランゲルハンス細胞組織球症
 - 8.5 びまん性汎細気管支炎
 - 8.6 サルコイドーシス
 - 8.7 リンパ脈管筋腫症
 - 8.8 嚢胞性線維症
- 9 上記に該当しないその他の疾患

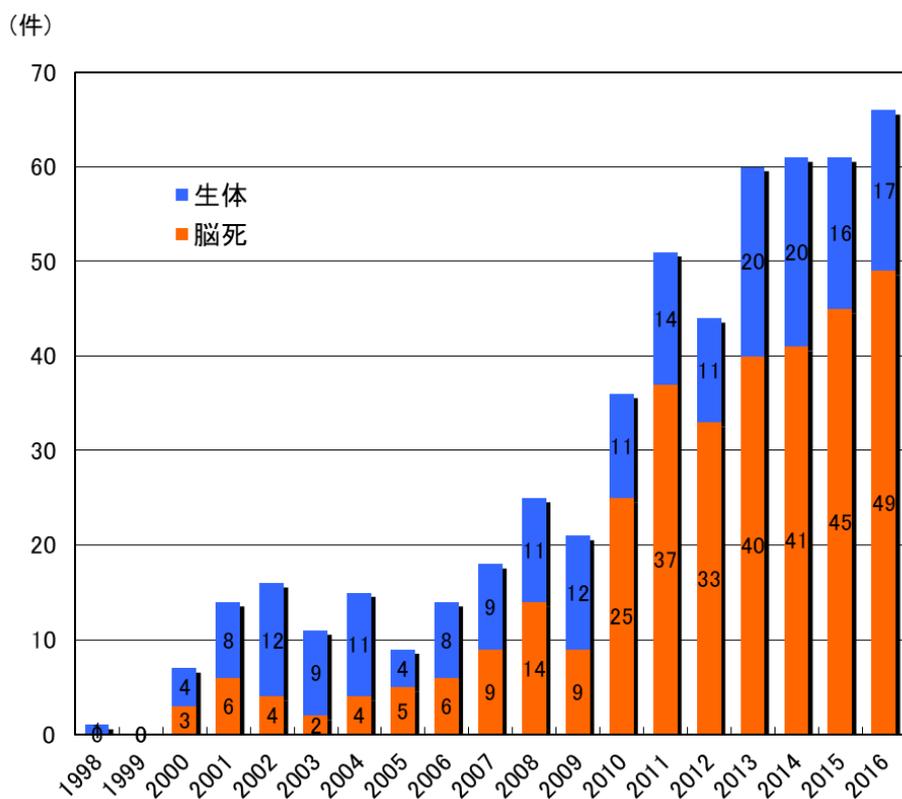
- 年齢は原則として両肺移植では 55 歳未満、片肺移植では 60 歳未満であること。このほかに肺移植関連学会協議会の定めた「一般的適応指針」を満たしていること、そして「除外条件」を有していないことが必要とされています。

3. 移植実施件数

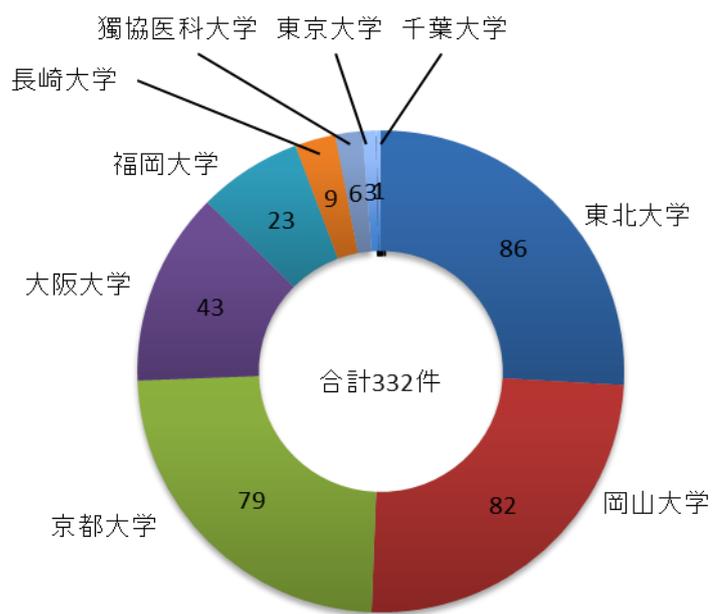
- 脳死肺移植は日本臓器移植ネットワークへ登録した患者のみに実施できます。一方、生体肺移植は登録を必要としません。
- 脳死肺移植の国内での実施件数は、2016 年 12 月まで 332 件です。図に示すように改正臓器移植法が施行された 2010 年の実施件数が増加しています。2016 年には過去最多となる年間 49 件の脳死肺移植が実施されました。施設別の実施件数の累計は、東北大学 86 件、京都大学 82 件、岡山大学 79 件、大阪大学 43 件、福岡大学 23 件、長崎大学 9 件、獨協医科大学 6 件、東京大学 3 件です。
- 生体肺移植の国内での実施件数は、2016 年 12 月まで 198 件です。施設別の実施件数の累計は、岡山大学 84 件、京都大学 77 件、東北大学 13 件、大阪大学 11 件、福

岡大学 4 件、長崎大学 3 件、獨協医科大学 3 件、千葉大学 2 件。東京大学 1 件です。

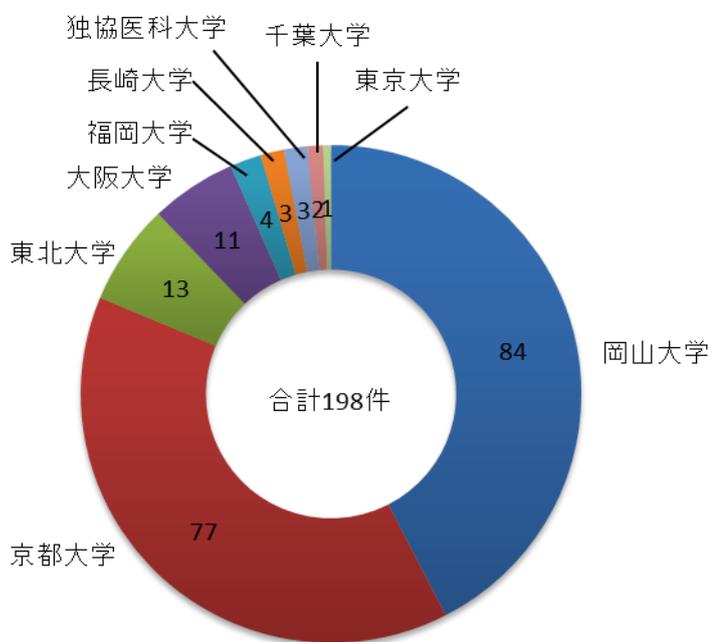
- 脳死・生体肺移植全例を合計しますと、2016 年 12 月までにわが国では 530 件の肺移植を行ったこととなります。なお、これに加えて 3 例の心肺同時移植が実施されています。



肺移植症例数年次推移



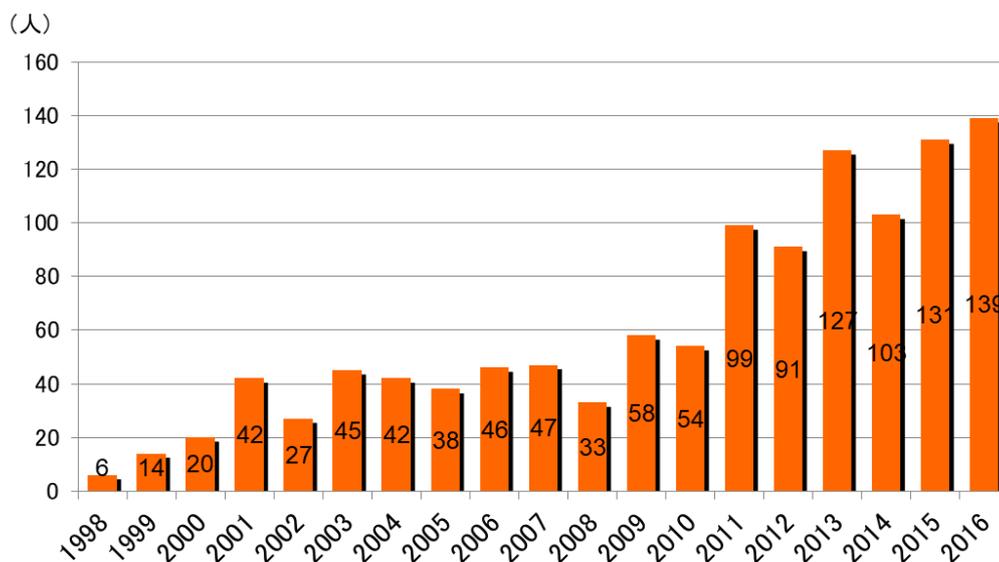
施設別脳死肺移植実施件数



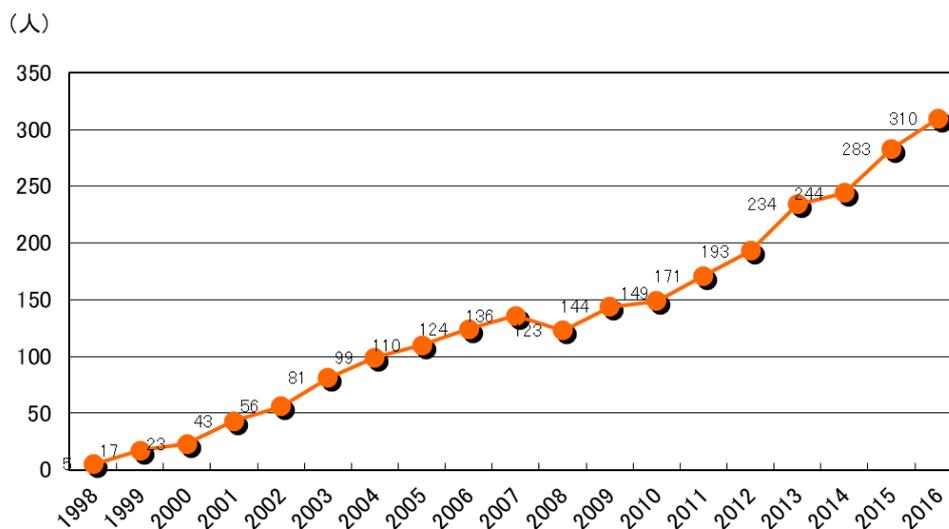
施設別生体肺移植実施件数

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2016年12月までの18年4ヶ月間で合計1162人が肺移植登録をされました（心肺同時移植登録を含む）。
- 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、2016年12月末では待機数は心肺同時移植の3人を含めて310人となっています。



登録患者数の推移



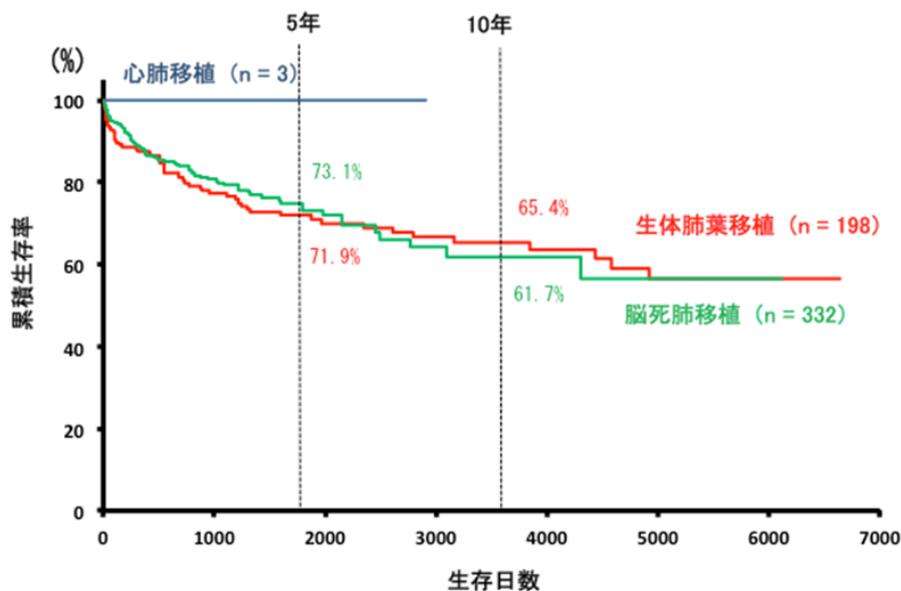
待機患者数の推移

5. 待機期間と待機中の死亡

- 2016 年末時点での肺移植待機患者 (3 例の心肺同時移植待機患者を含む) の平均待機日数は、登録を OFF にしている患者 (内科的治療などにより登録後に病状が改善または安定している患者) を合わせると 1,280 日、登録 ON にしている患者のみ (237 人) では 850 日です。
- 2016 年 12 月までの 18 年 4 ヶ月の期間中に登録された 1,162 人のうち 448 人 (38.6%) が待機中に亡くなっています。

6. 移植成績

- 肺移植実施 530 件のうち、これまで 133 人が移植後の合併症で死亡しています。死因としては、感染症が最も頻度が高く、次いで移植肺機能不全、慢性拒絶反応の順となっています。
- 2016 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 73.1%、10 年生存率 61.7%、生体肺葉移植では 5 年生存率 71.9%、10 年生存率 65.4% 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 2016 年の報告で公表されている 5 年生存率約 53.6%、10 年生存率約 31.7% 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 3 例は 2016 年末時点で生存中です。



肺移植後生存率

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月より保険診療の対象となりました。
- 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、肺が常に外気の中にい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ています。

執筆 岡田 克典

VI. 小腸

1. 概況

- 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2016年までに国内で27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ますが、すべてその恩恵を受けられるのは一部となります。

2. 適応

- 腸管不全（短腸症や腸管運動障害）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。
- 残存腸管が成人で20 cm以下の超短腸症の場合にも速やかに肝不全に至るため条件にかかわらず適応となります。
- 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

- 2016年12月末までの小腸移植は24名に対して27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14例、生体小腸移植が13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9例の脳死小腸移植が実施されています。

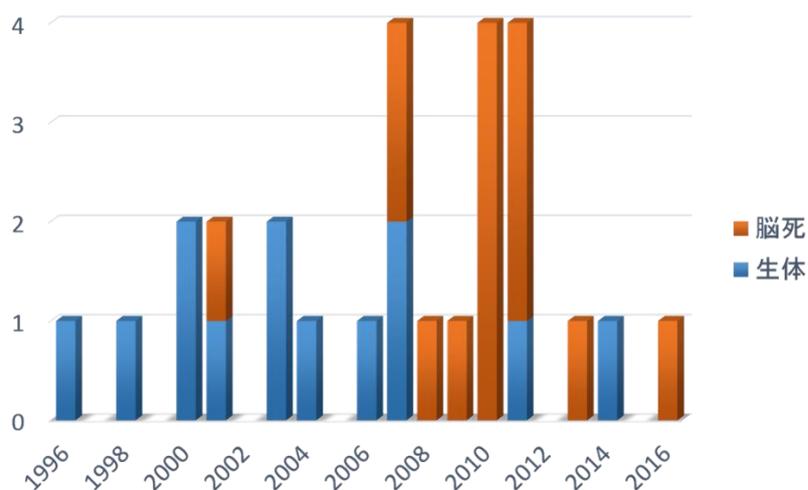


図1. 小腸移植実施件数

N=27

4. 移植患者の性別年齢

- レシピエント 24 名の性別は男性が 16 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。

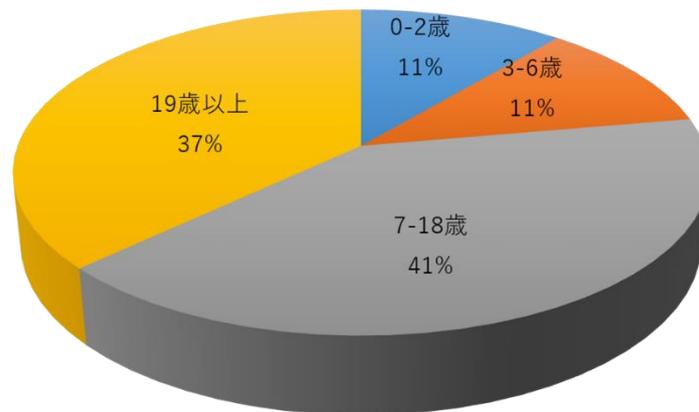


図2. レシピエントの年齢分布 N=27

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。

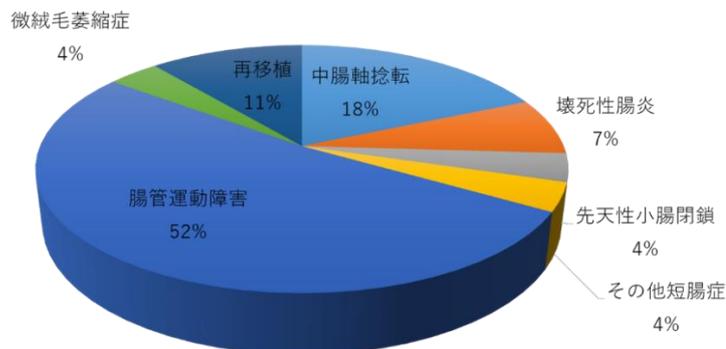


図3. 原疾患 N=27

- 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です。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24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。

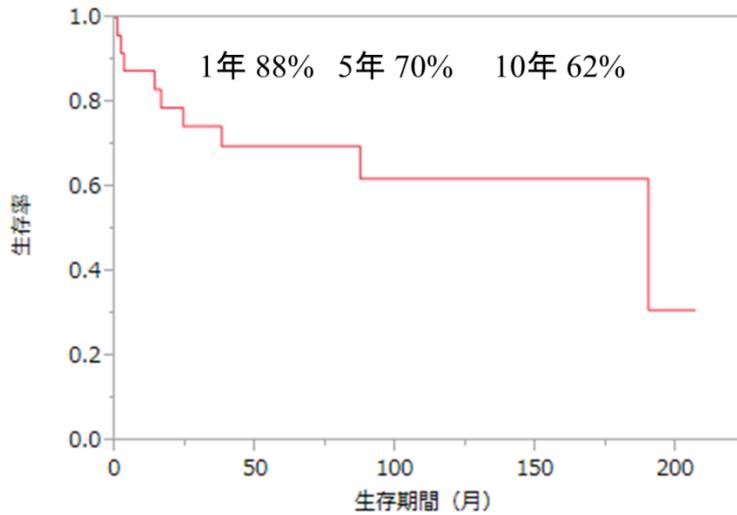
6. 小腸移植待機患者

- 小腸移植の待機患者はほかの臓器ほど多くなく、1月20日現在3名です。肝小腸同時移植待機中の患者はいません。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年齢や体格などの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

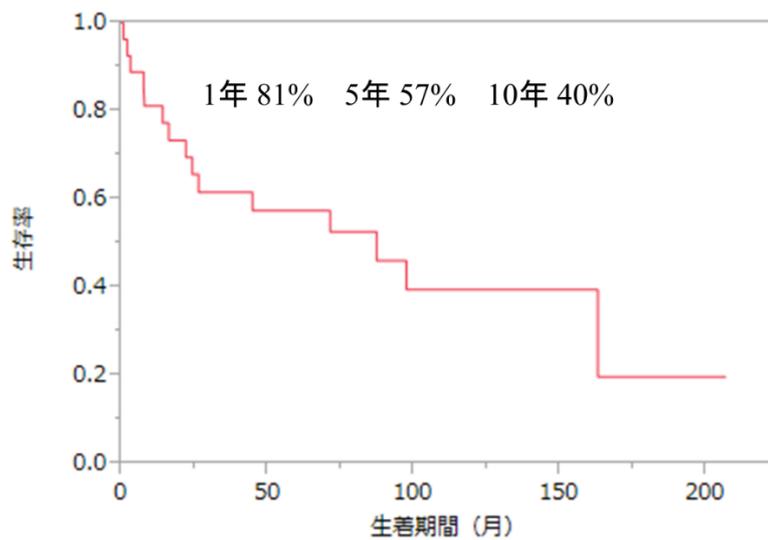
- 2016年12月までの患者生存率を図4aに示します。患者の1年生存率は88%、5年生存率は70%、10年生存率は62%となっており、他の臓器移植に比べて遜色ない程度になっています。しかしながら、グラフト生着率は1年生着率、5年生着率、

10年生着率がそれぞれ81%、57%、40%とまだ十分とは言えません。(図4b)。



N=24

図.4a 患者生存曲線



N=27

図.4b グラフト生着曲線

- 患者生存率と、グラフト生存率を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94%、5年生存率は80%、グラフト生着率も1年生着率、5年生着率がそれぞれ89%、64%と非常に高い成績を誇っています。

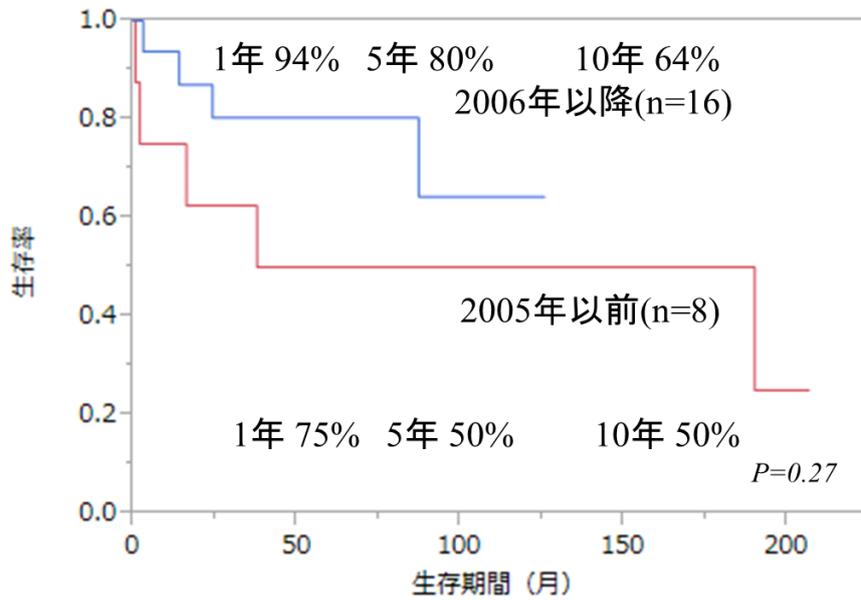


図.5a 患者生存曲線

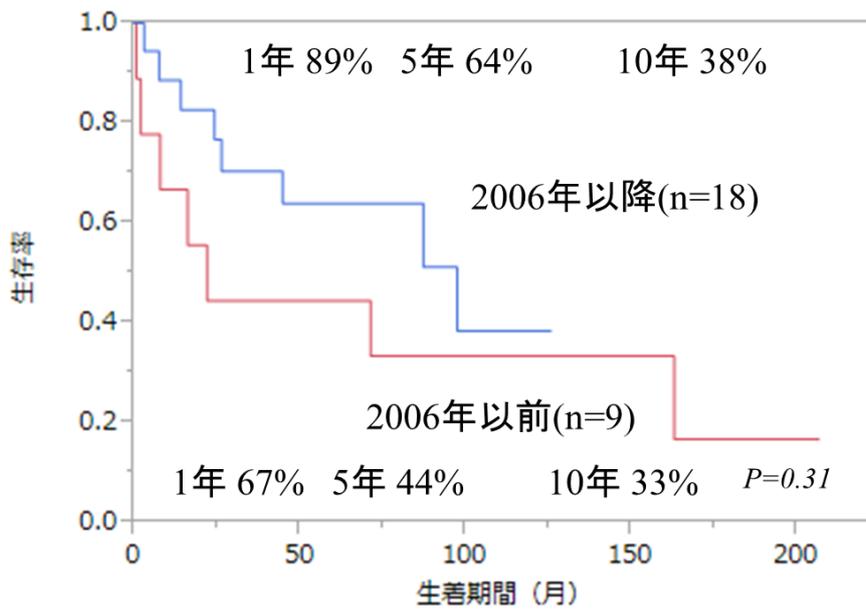
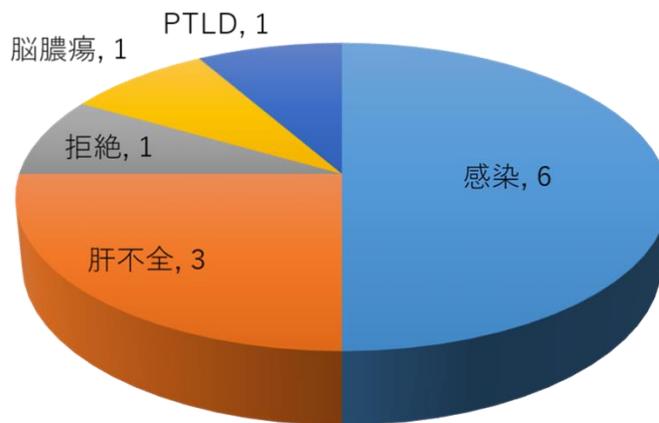


図.5b グラフト生存曲線

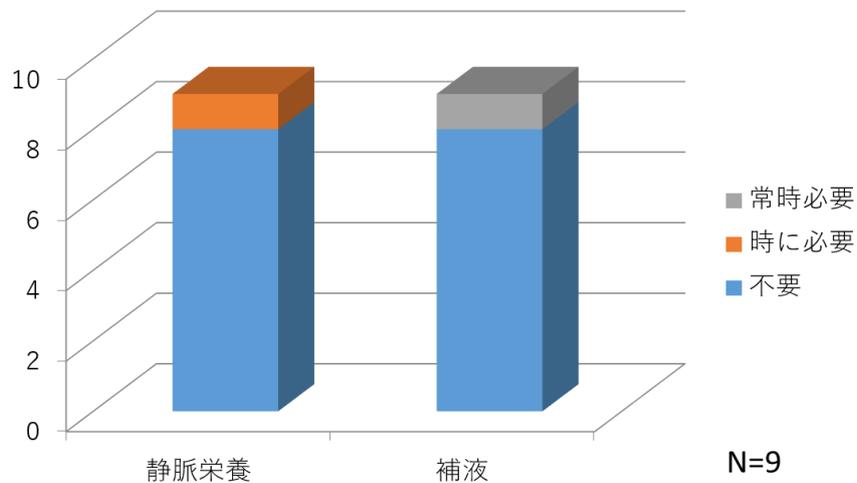
- 死亡原因を図6に示します。このうち拒絶反応の1名もそれに伴う感染症で亡くなっており、PTLDもEBウイルス感染が発症に関与しているため、小腸移植の術後では感染症の管理が重要になります。



N=12

図.6 死亡原因

- 2016年12月現在のグラフト生着患者の小腸移植の効果を図7に示します。1名を除いて静脈栄養から完全に離脱することが可能でした。また、1名を除き補液の必要もなくなっています



N=9

図.7 グラフト機能(静脈栄養、補液からの離脱)

- 日常生活の制限の指標であるパフォーマンスステータスはほとんどの患者が制限がなく(図8)、日常生活に支障のない状態まで回復しています。

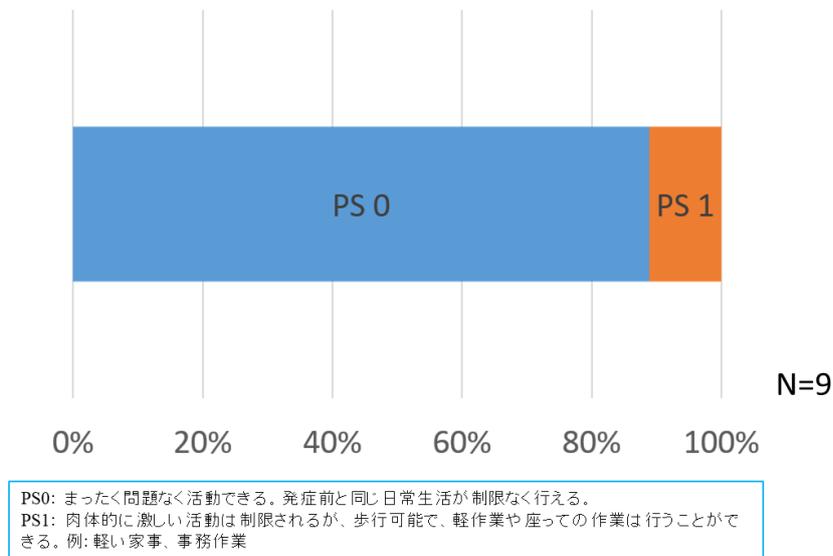


図.8 小腸移植後パフォーマンスステータス(PS)

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 1000 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。
- 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。現在、移植学会を中心に保険収載されるよう働きかけていますので、近日中に保険適用となることが期待されています。

9. 終わりに

海外における単独小腸移植の成績は 2006 年以降の成績では 1 年生存率 90%以上、5 年生存率が約 80%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で治療を受けられることが期待されています。

執筆 上野 豪久

VII. 膵 島

1. 概 況

- 主に自己免疫的な機序により β 細胞が破壊され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。また、他人の助けが必要となるような重症低血糖発作が頻回に起きる場合もあり、生活の質が著しく損なわれる場合があります。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とし、血糖コントロールの安定化をもたらす治療として位置づけられている低侵襲な細胞（または組織）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、膵臓から膵島（ランゲルハンス氏島）のみを分離し、局所麻酔下に門脈内に点滴の要領で移植する膵島移植は、低侵襲な治療であるという利点があります。ただし、現時点（2017 年 12 月現在）では保険収載された治療法ではなく、膵島移植の安全性及び有効性を確認する臨床試験が先進医療 B として実施されています。また、再生医療等安全性確保法により、膵島移植は第 1 種再生医療等として分類され、その承認を受けています。
- 膵島移植は、脳死または心停止ドナーから提供いただいた膵臓から、特殊な技術を用いて膵島組織のみを分離し、レシピエントに対して局所麻酔で経皮経肝的に門脈内にカテーテルを留置し、膵島組織を点滴の要領で輸注するという流れで実施されます。侵襲性の低い治療法で、2007 年までに本邦で臨床研究として実施されてきた膵島移植 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、安全性の高い細胞（組織）移植治療になりえる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、良質な膵島を十分に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導入療法に daclizumab を、維持療法は sirolimus を中心に低容量の tacrolimus を組み合わせ、ステロイドを使用しない方法としました。さらに、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

ったところ、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報告されました。エドモントン・プロトコールは、その後欧米の多施設が参加した第3相試験で評価され、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値の安定化に成功し、重症低血糖発作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を継続することは難しいことも報告されました。

- 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きました。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。2017年12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、岡山大学、徳島大学、福岡大学、長崎大学の11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し、また、⑤HbA1c 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/day以下、などの基準を満たす症例を膵島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（藤田保健衛生大学医学部臓器移植科内）で一元管理されています。膵島移植を受ける希望があった場合、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。
- 現在実施されている先進医療 B としての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、BMI が $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上、インスリン必要量が $0.8\text{IU}/\text{kg}/\text{日}$ 以上あるいは $55\text{U}/\text{日}$ 以上、過去 1 年間に複数回測定した HbA1c 値の平均値が 10.4%以上、eGFR $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 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

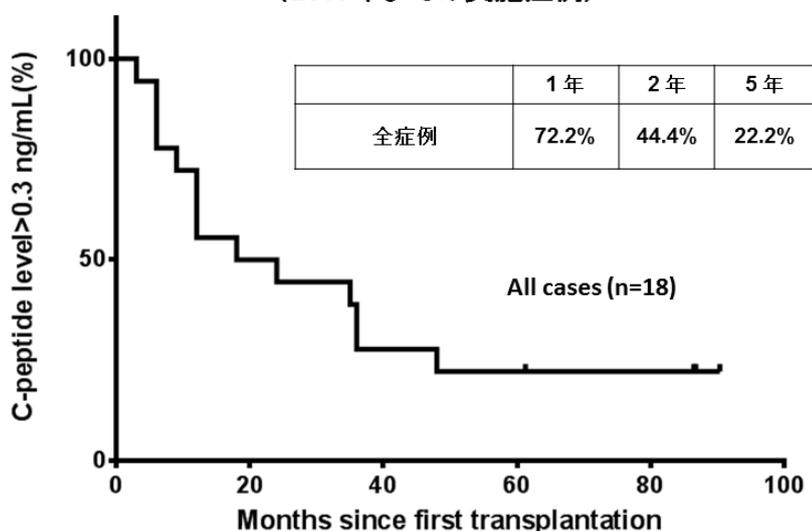
- 膵島移植の適応基準に基づき 2016 年 12 月末の時点で延べ 188 名が登録され、3 回の移植を終了あるいはさらなる移植を希望しない移植完了者が 8 名、辞退者 49 名、待機中死亡 11 名あり、レシピエント候補者として 120 名が待機中です。この候補者のうち、臨床試験参加希望者には、臨床試験の適格性調査を行い、適格性が確認されれば臨床試験参加予定者として登録され、膵島移植の実施は臨床試験のプロトコールに従って行われます。臨床試験参加の希望のない候補者および臨床試験参加の適応のない候補者は、臨床試験ではなく、移植実施施設の倫理委員会で承認を受けたプロトコールにより各施設の臨床研究として膵島移植が実施されます。

4. 膵島移植成績（2004～2007 年：膵島移植臨床試験開始以前）

- 本邦では 2003 年に初めての臨床移植を念頭としたヒト膵島分離が行われ、2004 年に初めて京都大学で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ましたが、本邦では背景にあるドナー不足の影響や膵島分離用酵素の一時供給停止の影響で、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。膵島の移植後生着率は初回移植後 1 年、2 年、5 年時においてそれぞれ 72.2%、44.4%、22.2%でした（図 1）。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1. 膵島移植後生着率
(2007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 TNF α 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格段に改善しております。本邦でもこ

のプロトコルを取り入れ、多施設共同で臨床試験を実施しています（図2）。このプロトコルは、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。

海外でも、同様のプロトコルを用いて、多施設共同の第3相臨床試験が実施され、2016年にその結果が報告されました。その報告によると、移植後1年で9割弱のレシピエントがHbA1cが7.0%未満となり、重症低血糖発作から開放されることが明らかになりました。また、半数以上のレシピエントがインスリンから離脱できたことも報告されました。離脱できていないレシピエントもインスリン使用量は大幅に減量することが可能でした。この臨床試験の結果を受けて、米国でも今後、膵島移植が一般的な治療法として展開される見通しとなっております。その他、ヨーロッパのいくつかの国ではすでに一般的な治療オプションとして展開されており、日本でも、臨床試験の実績をもとに将来的に保険収載されることが期待されます。

図2. 膵島移植臨床試験の免疫抑制プロトコル

膵島移植回数		初回	2回目	3回目
		-12h 0 1 2 3 4 10days	-12h 0 1 2 3 4 10days	-12h 0 1 2 3 4 10days
導入免疫療法	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (サイモグロブリン®)	↑↑↑↑ (全投与量6.0mg/kg)		
	バシリキシマブ (抗CD25モノクローナル抗体: シムレクト®)		↑ ↑	↑ ↑
	エタネルセプト (可溶性TNF-αレセプター製剤: エンブレル®)	↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑
維持免疫療法	カルシニューリン阻害剤 (3種いずれか)	タクロリムス (プロGRAF®)	トラフ血中濃度: 術後3ヶ月; 10-12 ng/ml 術後3ヶ月以降6ヶ月; 8-10 ng/mL それ以降; 6-8ng/mL	
		サイクロスポリン (ネオラル®)	トラフ血中濃度: 150~200ng/ml	
		タクロリムス水和物徐放性カプセル (グラセプター®)	トラフ血中濃度: 3~6ng/ml	
	核酸代謝阻害薬	ミコフェノール酸モフェチル (セルセプト®)	内服量: 500~1500mg/日	

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、公的研究費負担あるいは自費にて実施しています。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. 再生医療等安全性確保法の施行

- 再生医療の実用化を推進する制度的枠組みの整備として、2014年11月より再生医療等安全性確保法が施行されています。膵島移植は、膵島分離用酵素を用いて細胞を「加工」すること、他家由来の細胞が移植されること、等から、第1種再生医療等として分類され、その承認を得た上で実施されています。つまり、法に則った上で、より厳格な基準の中で臨床実施されています。膵島移植の今後の発展においては、様々な再生医学的アプローチの応用が期待されており、再生医療の実用化を推進する制度的枠組みを利用して、それらの臨床導入が促進することが期待されます。

執筆 穴澤 貴行