

ファクトブック 2019

Fact book 2019 of organ transplantation in Japan

はじめに

「臓器移植に関する法律（臓器移植法）」が施行されて 20 年以上が経過しました。その間に 2009 年 7 月に臓器移植法が改正されて、脳死下臓器提供数は著しく増加いたしました。さらに小児の臓器提供も可能となり、小児臓器移植も行われるようになってきました。しかし、法改正後の脳死下臓器提供数は増加しましたが、心停止臓器提供数は極端に減少しており、全臓器移植希望者数に比較して提供者数が少ないのが現状です。これらの状況に鑑みて提供側施設の負担軽減の試みがなされており、臓器提供数増加ならびに各臓器の移植数の増加が期待されます。

一方、本邦における臓器提供の現状は厳しいものがありますが、一人の脳死下臓器提供により移植された患者数は 2016 年で平均 4.3 名となっており、米国の平均 3 名に比較すると多くに患者に移植されたこととなります。また、各臓器の報告で明らかのように生存率ならびに生着率も欧米に比較して遜色なく、臓器によっては凌駕しているのが現状です。

今回、本邦において各臓器における 2018 年の臓器提供状況と移植実施件数ならびにその成績をファクトブック 2019 として報告いたします。2018 年に施行された全臓器移植の詳細な報告は、日本臨床腎移植学会、日本肝移植研究会、日本心臓移植研究会、日本肺および心肺移植研究会、日本脾・膵島移植研究会、日本小腸移植研究会の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「2018 年移植症例登録統計報告：わが国における臓器移植のための臓器摘出の現状と実績（2019）」に掲載されていますが、この報告データを参考にファクトブック 2019 としてファクトブック各臓器担当者にご執筆いただきました。ここに各移植施設の登録に尽力された関係者とファクトブック 2019 の編纂にご協力いただいた方々に感謝いたします。

（前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 2019

昨年は「臓器移植法」施行後 20 年にあたり、脳死下臓器提供を中心として症例数は増加してきました。臓器移植の成績に関しては、本邦は世界に冠たる成績で、免疫抑制剤などの開発や周術期の周到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す。本邦では他の先進国に比較して臓器提供が少なく、2009 年 7 月に臓器移植法が改正されました。その結果、本邦でも脳死下臓器提供は増加してきています。

以下 2018 年に施行された臓器提供の現状と各臓器移植実績を日本移植学会の報告を基に各臓器の実績を報告します。

2018 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までの脳死ドナー数と心停止ドナー数を表 1 に示します。脳死ドナー数は日本臓器移植ネットワークの報告では 68 例となっていますが、このうち 2 例は脳死判定されましたが、医学的理由により臓器提供には至っておらず、本報告では脳死ドナー数を 66 例としました。2017 年までは僅かながら増加傾向を示していましたが、2018 年では減少しています。心停止ドナー数においても同様に 2009 年の臓器移植法改正後より減少しており、2018 年では 29 例でした。

表 1 脳死ドナー数と心停止ドナー数の推移

年	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
脳死ドナー	13	7	32	44	45	47	50	58	64	76	66
心停止ドナー	96	98	81	68	65	37	27	33	32	35	29
合計	109	105	113	112	110	84	77	91	96	111	95

2018 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 127 例、心停止下 55 例、生体 1,683 例で総数が 1,865 例となり、2017 年に比較して脳死下ならびに心停止下で減少しましたが、生体で 2017 年に比較して 139 例増加しており、総数では 123 例増加しました。肝臓移植は脳死下 60 例、生体 341 例で、総数が 401 例となっており、2017 年に比較して脳死下ならびに生体でそれぞれ 9 例、6 例減少しました。心臓移植は全例脳死下の 55 例で、2017 年より 1 例減少しました。肺移植は脳死下 59 例、生体 13 例の総数 72 例で、2017 年より 6 例増加しました。膵臓移植は脳死下 34 例で、2017 年より 8 例減少しました。小腸は 2017 年には実施がありませんでしたが 2018 年は 3 例施行されていました。全臓器の移植数は 2,430 例となっています。

表 2 臓器別移植数

	脳死	心臓死	生体	総数
腎臓	127	55	1,683	1,865

肝臓	60	0	341	401
心臓	55	0	0	55
肺	59	0	13	72
脾臓	34	0	0	34
小腸	3	0	0	3
全臓器	338	55	2,037	2,430

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。2009年の移植法の改正以後は、増加傾向を示しています。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人たちに恩恵となりました。2018年には脳死ドナー数は66例となり、2017年の76例に比較して10例減少しました。前述しましたが、日本臓器移植ネットワークでの統計では、脳死ドナー数は68例となっていますが、そのうち2例は脳死判定されましたが、医学的理由で臓器移植には至っておらず、日本移植学会の報告では66例となっています。

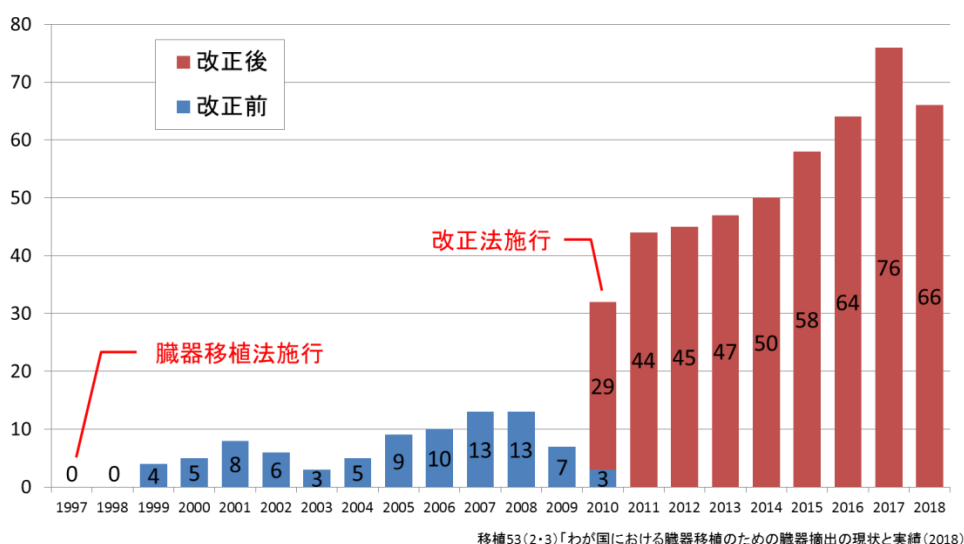


図1 脳死下ドナー数の推移

図2に心停止ドナー数の推移を示します。心停止ドナー数は改正法施行の脳死法案改正後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。その後は微増して2017年には35例となりましたが、2018年には29例と再度減少しています。法改正により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るのが現状です。

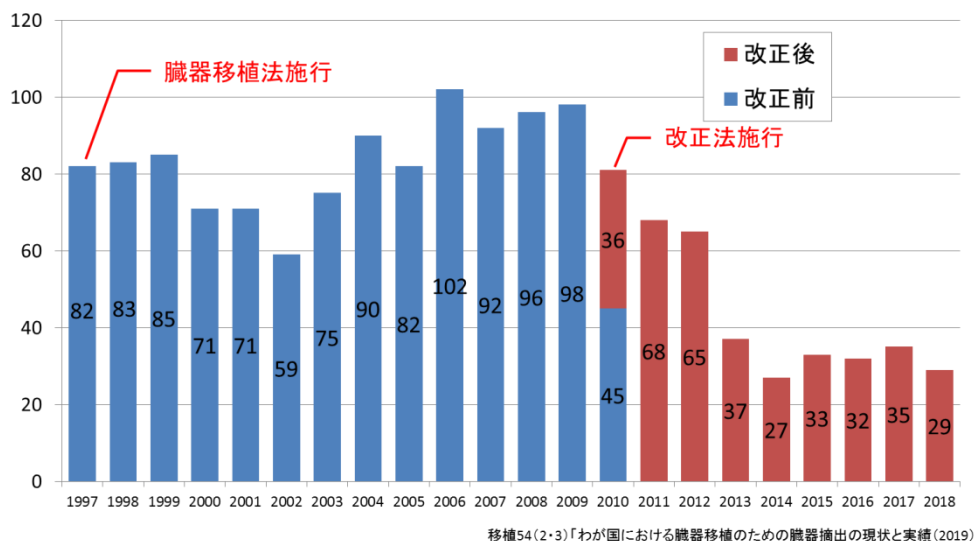


図2 心停止ドナー数の推移

図3に脳死ドナー・心停止ドナーの合計数の推移を示します。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。2017年には111例と増加してきましたが、2018年は95例と減少しています。

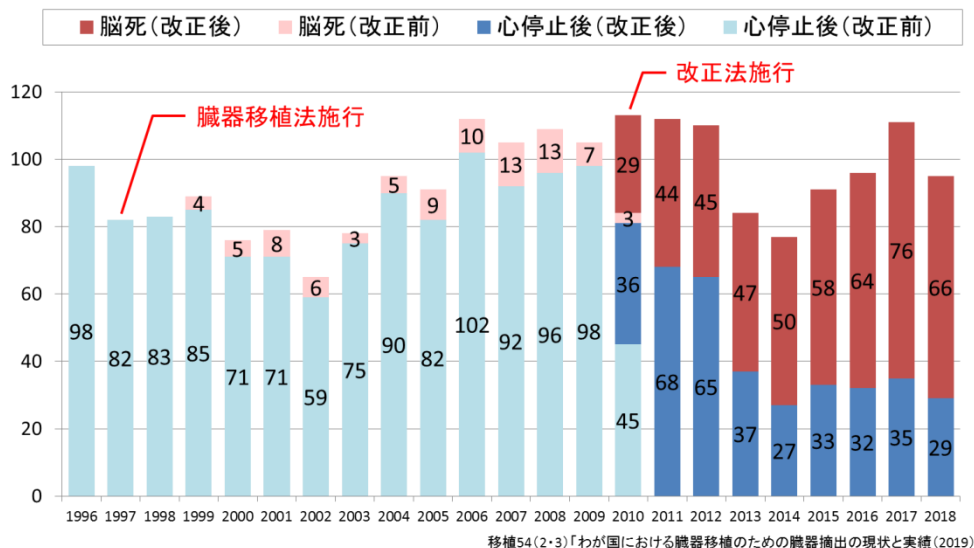


図3 死体臓器提供の推移

18歳未満の臓器提供件数の推移を図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ありました。2018年の18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7例

となり、脳死下での提供数が増加しています。心移植をはじめとして臓器移植の必要な小児レシピエントは多数待機しており、さらなる増加が期待されます。

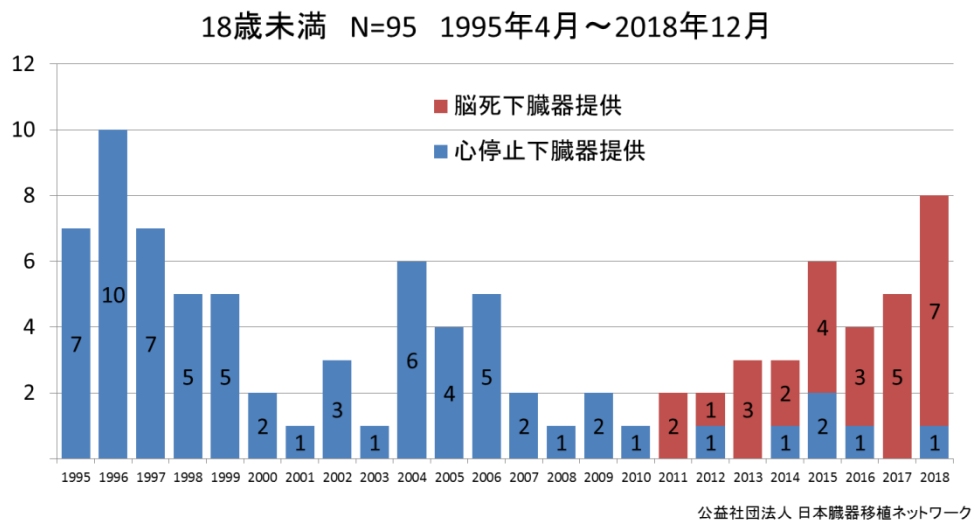


図4 18歳未満の臓器提供件数

(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、脳死となった臓器提供者（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、埼玉医科大学国際医療センター、北海道大学、名古屋大学、千葉大学の10施設です（2019年12月31日現在、岡山大学が辞退）。
- 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をうけることが可能でした）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できる施設は、国立循環器病研究センター、大阪大学、東京大学、東京女子医科大学の4施設です（2019年12月31日現在、図1）。

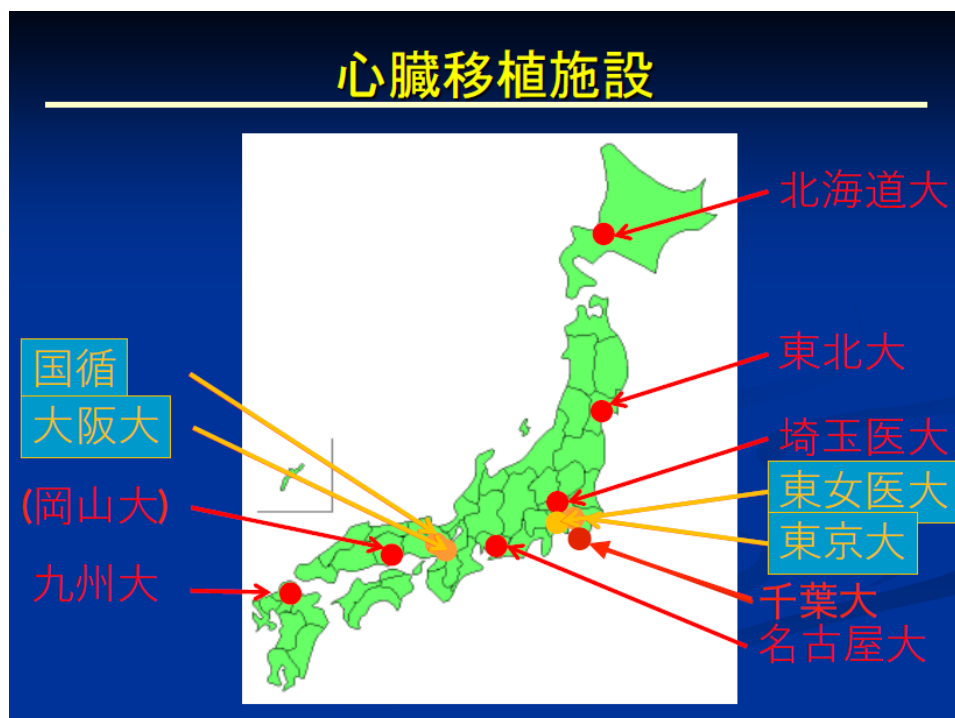


図1. 心臓移植施設

- 2010年の改正臓器移植法施行後、脳死臓器提供の増加に伴って心臓移植の実施数も増加傾向にあります。2017年は56件（心肺同時移植は0件）、2018年は53件

(同 0 件) と若干減少したものの、2019 年は 11 月 30 日時点ですでに 76 例 (同 0 件) と大幅に増加しました。(図 2 : 2019 年 8 月 31 日時点のもの)

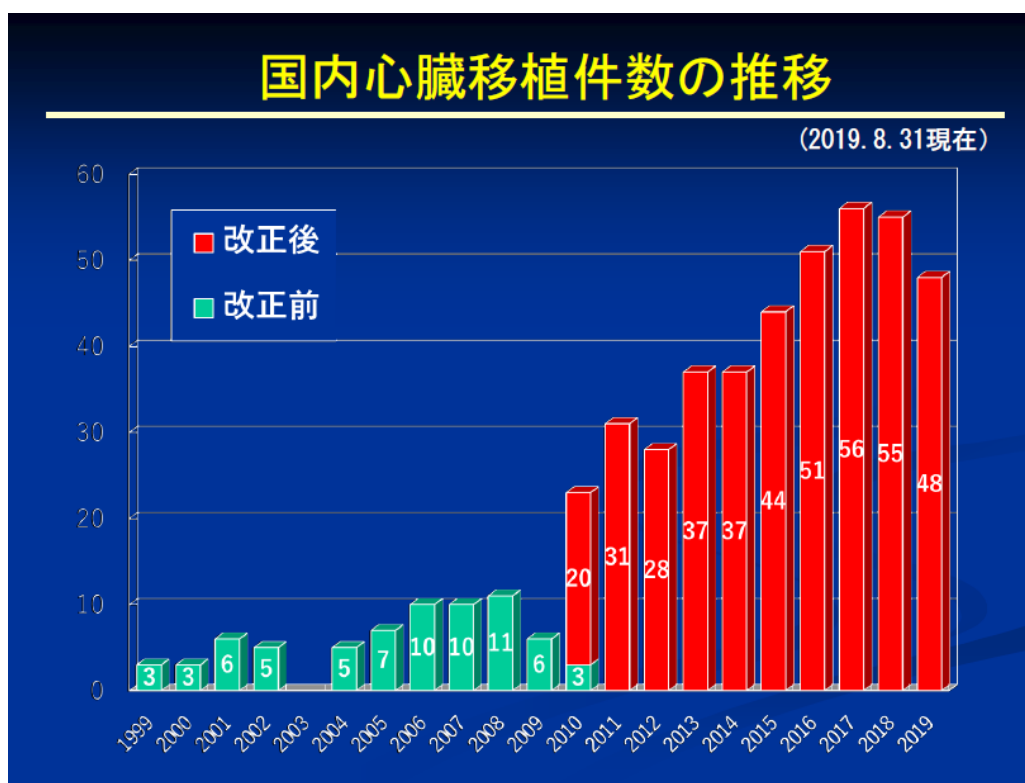


図 2. 国内心臓移植件数の推移

- 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 20 年が過ぎ、2019 年 12 月 27 日までに 512 人の心臓移植が実施され (東京大学 138 人、国立循環器病研究センター133 人、大阪大学 128 人、東京女子医科大学 33 人、九州大学 30 人、東北大学 23 人、埼玉医科大学国際医療センター13 人、北海道大学 6 人、名古屋大学 5 人、千葉大学 2 人、岡山大学 1 人)、もっとも新しく認定を受けた千葉大学を含むすべての認定施設で心臓移植の実施経験があります。
- 2019 年 8 月 31 日までに心臓移植を受けた 476 人の原疾患は、拡張型心筋症 317 人 (67%)、拡張相肥大型心筋症 50 人 (11%)、心筋炎後心筋症 16 人 (3.4%)、虚血性心疾患 44 人 (9.2%) で大半を占めます。(図 3)

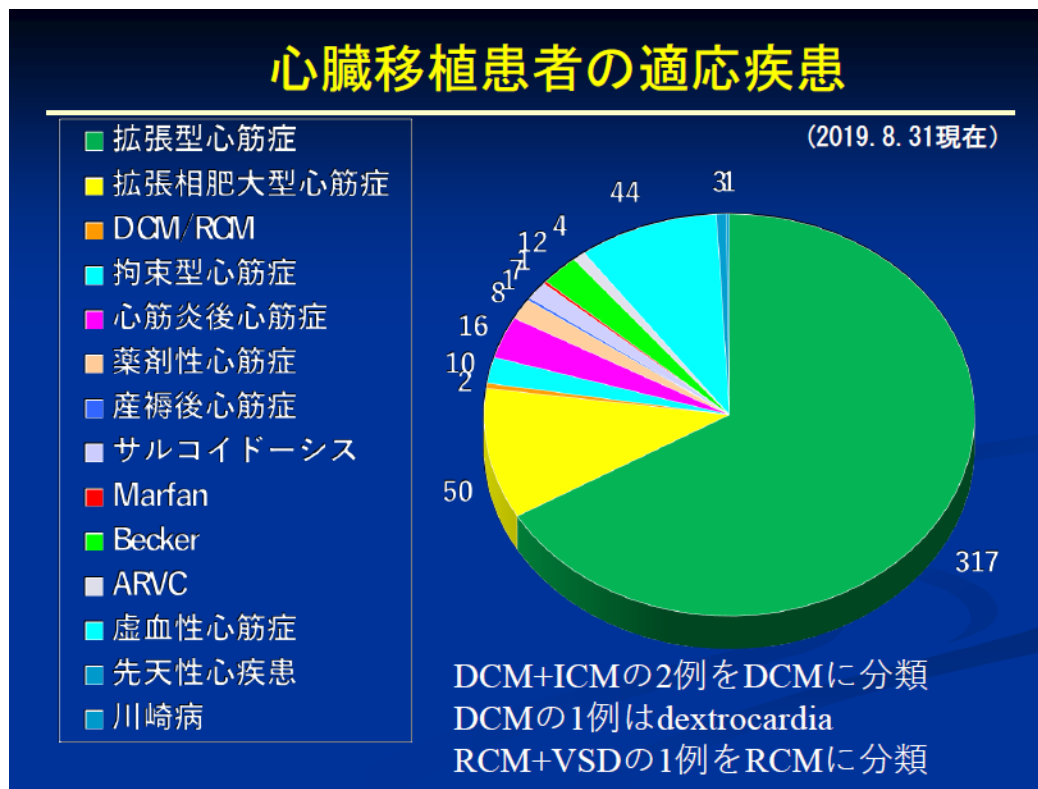


図 3. 心臓移植患者の適応疾患

◎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可能となったので、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定められました。臓器毎に選定基準が異なりますが、心臓では日本臓器移植ネットワーク登録時の年齢が 18 歳未満の小児が優先されることになりました。法改正後 2019 年 8 月 31 日までに、18 歳未満の方からの臓器提供が 41 件ありました。（図 4）

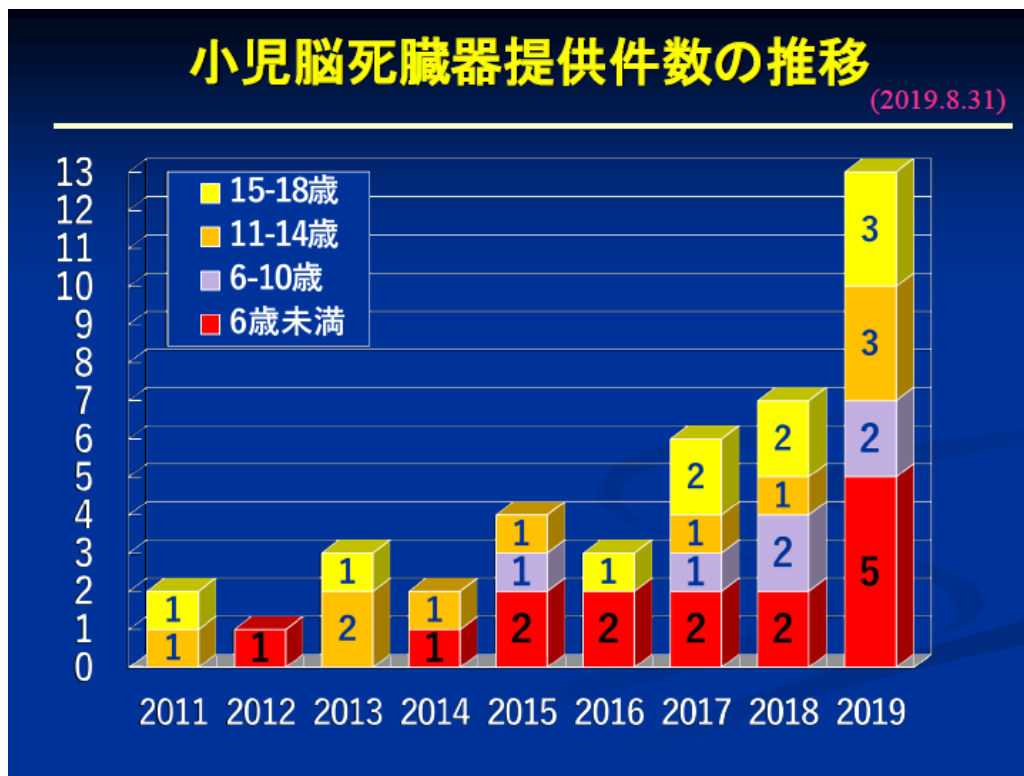


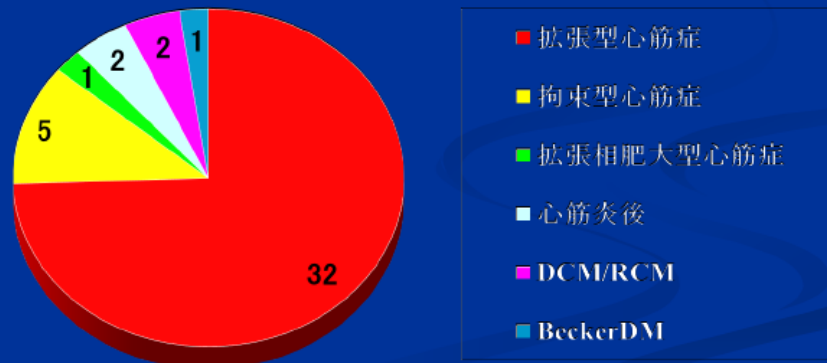
図 4. 小児脳死臓器提供件数の推移

- 2012 年 6 月 15 日に、国内で初めての 6 歳未満小児の心臓移植が行われました。また、小児用体外設置型補助人工心臓（VAD）である EXCOR を装着した 6 歳未満小児の心臓移植が 2014 年 11 月 24 日に行われました。
- 2019 年 8 月 31 日現在、国内において、成人ドナー 11 人、小児ドナー 34 人から、計 45 人の小児レシピエント（18 歳未満登録、移植時平均 11.3 歳）が心臓移植を受けています。（図 5）

国内の小児心臓移植症例(45人)

(2019.8.31)

性別	男児	24	女児	21
ドナー	成人	11	小児	34
移植した歳	11.3 ± 5.5歳			



DCM+ICM 1例は、DCMに含まれる

図 5. 国内の小児腎臓移植症例

- 原疾患は、拡張型心筋症 32 人、拘束型心筋症 5 人、拡張相肥大型心筋症 1 人、心筋炎後心筋症 2 人、拡張型/拘束型混在型心筋症 2 人、Becker 型筋ジストロフィー 1 人で、男児 24 人でした。
- 45 人の待機期間は 117-1,764 日 (平均 721 日)、VAD を装着して待機していた 35 人の VAD 補助期間は 45-1,457 日 (平均 661 日) でした。35 人の VAD 装着患者中、EXCOR は 12 人に装着されていました。最初の 32 人の小児心臓移植後の累積生存は、1 人が移植後 11 年目に腎不全で、1 人が移植後 1 年半に肺炎で死亡されましたが、他の 30 人は生存中で、10 年生存率は 95.5% です。(図 6)

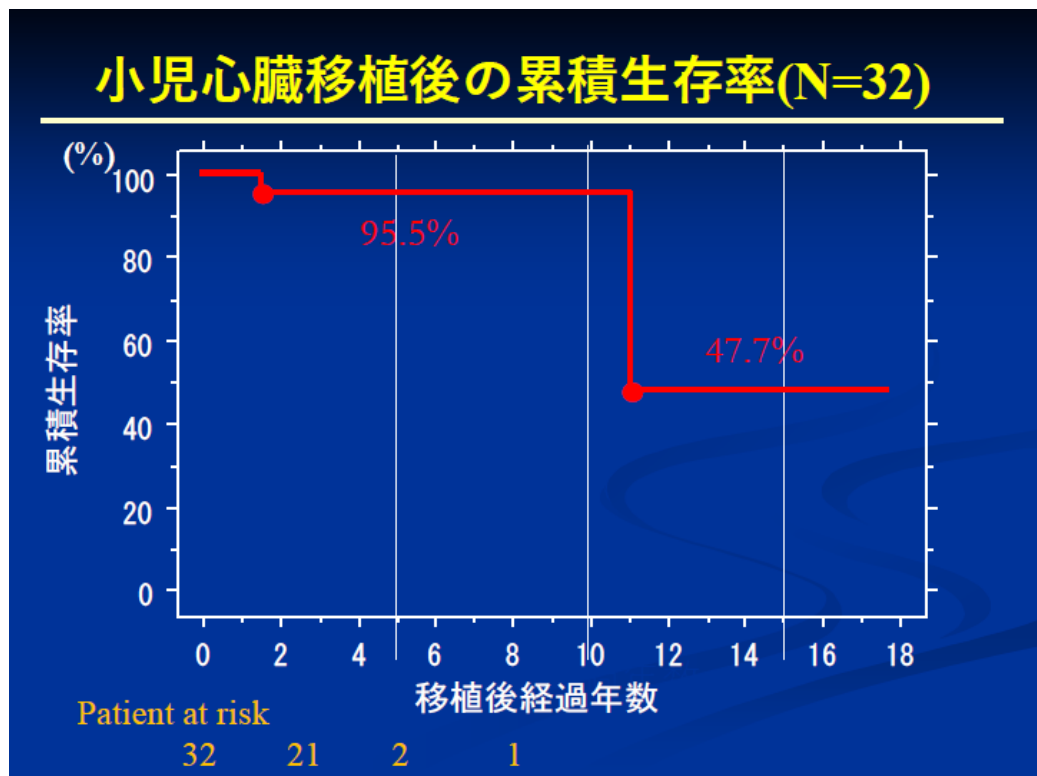


図 6. 小児心臓移植後の累計生存率

◎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 人と同数で、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長期の待機期間を乗り切ることができず、海外での心臓移植に活路を求めることが多くなる、というのが実状です。
- 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 VAD 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、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、国内の心臓移植実施率も増加しましたが、2017 年は 56 件でしたので、0.44 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るようになったにもかかわらず、脳死臓器提供数は伸び悩みました。その結果、旧法成立後、かえって海外渡航移植を受けた患者数が増えました。旧法のもとでは国内での心臓移植が実質不可能な 10 歳未満の小児に限らず、国内でも心臓移植を受けることが可能なはずの体の大きな小児や成人の方も、海外で心臓移植を受けています。しかしながら 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す努力を促す宣言）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ました。ところが 2015 年 8 月、小児用の体外設置型 VAD である EXCOR が保険償還されたこと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のほとんど全てが、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、2019 年 8 月 31 日時点で心臓移植を受けた 476 例のうち 449 人（94.3%）に 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、臓器移植法改正前は平均 779 日（29～1,362 日）でしたが、法改正後、平均 1,002 日（134～1,711 日）と著明に延長しました。2017 年に移植を受けた人では平均 1,173 日（213～1,711 日）であり、3 年を大きく超えたこととなります。同様に機械的補助期間（VAD の装着期間）は平均 989 日（21 日～1,802 日）でしたが、2017 年に移植に至った人の平均補助期間は 1,211 日（237～1,802 日）で、66%にあたる 37 人は補助期間が 3 年を超えていました。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）

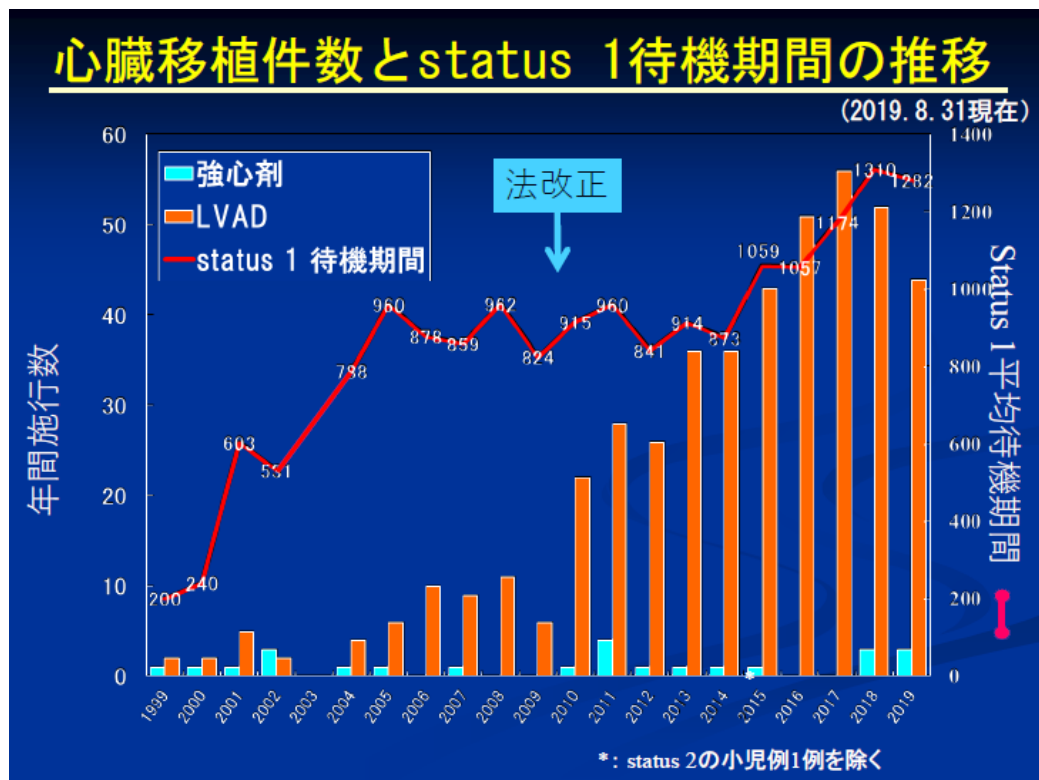


図 7. 心臓移植件数と status 1 待機期間の推移

- かつては国内で保険適用されている VAD は体外設置型のみでしたが、2010 年 12 月 8 日にサンメディカル技術研究所の 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 日から使用できるようになりました。さらに 2013 年 5 月にソラテック社（現在はアボット社）の HeartMate II、2014 年 1 月にジャービックハート社の Jarvik 2000、2018 年 11 月にメドトロニック社の HVAD、もっとも最近では 2019 年 6 月よりアボット社の HeartMate 3 が臨床使用可能となり、現在は植込型 VAD の患者が大半を占めるようになりました。（図 8）

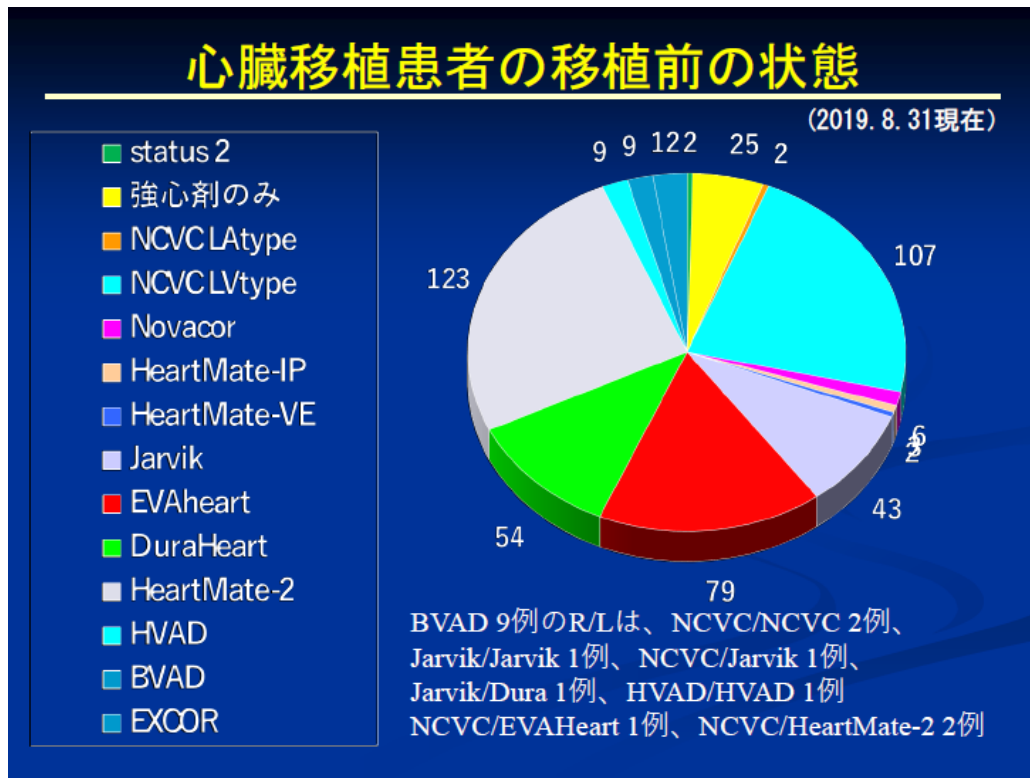


図 8. 心臓移植患者の移植前の状態

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方は約 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が増加して待機患者数が 170 人くらいで一旦一定化した（プラトーに達した）ように思われましたが、その後新規登録患者が急増し、待機患者数は 2011 年後半から再び増加傾向を示して 2019 年 11 月末現在の登録患者は 785 人に達しています。同時に VAD の成績向上もめざましく、現在の心臓移植・新規登録患者の推移と VAD 装着患者の予後を加味して推測すると、VAD 装着後の待

機期間が7年以上になるとの予想を唱える報告もあります。

5. 待機中の死亡者数

- 心臓移植が必要とされる、 β 遮断薬、ACE 阻害薬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。
- 2019 年 11 月 30 日までの累積登録待機患者 1,803 人の中で、22.6%に相当する 408 人が亡くなっています。

6. 移植成績

- 国内で 2019 年 8 月 31 日までに心臓移植を受けた 476 人の生存率は 5 年 92.8%、10 年 89.8%、15 年 83.7%です。（図 9）

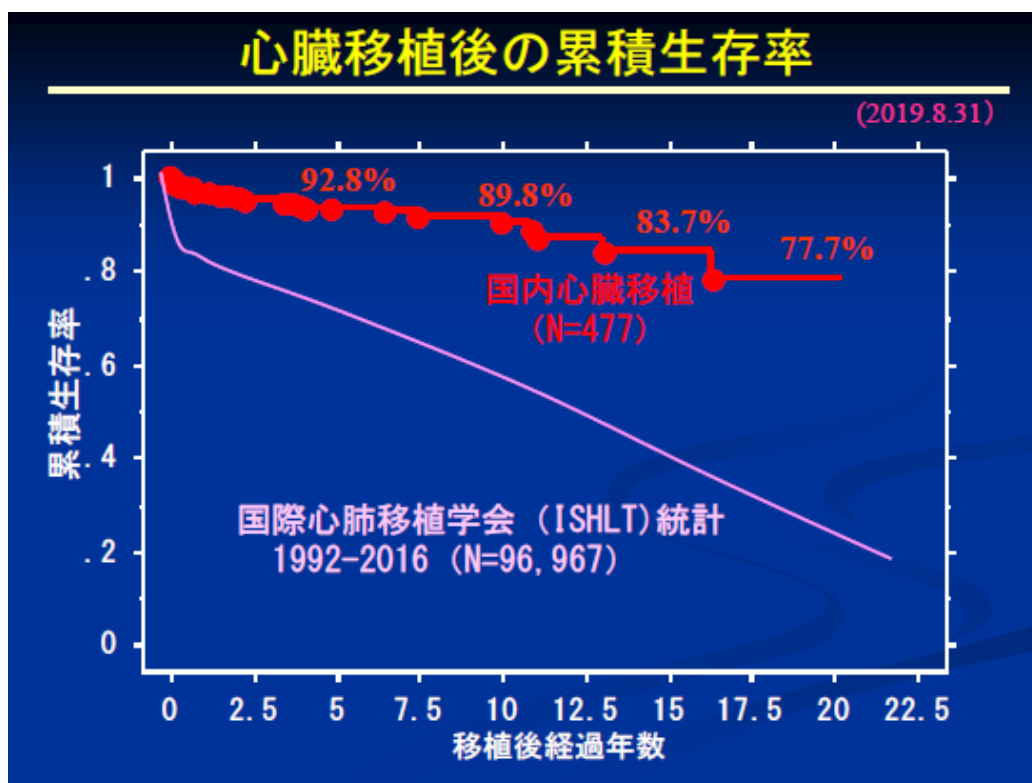


図 9. 心臓移植後の累積生存率

- 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）。

7. 費用

- 2006 年 4 月 1 日から、全ての心臓移植実施施設において、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、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。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額は異なりますが、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って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ります。

	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）。ですので、待機中に主治医と相談して身体障害者（心機能障害）の手帳を取得することが推奨されます。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することになります。

- 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く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。

8. 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下臓器提供のドナーとなることもあり、それが脳死下臓器提供全体の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、経済的に豊かな国の患者を受け入れるためのルールではないことに留意する必要があります。
- 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は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いる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2019年12月までに585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（2019年11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年によりやうく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。本邦では最近の生体肝移植数の増減はありませんが、本邦同様脳死ドナーの少ないアジアや中東においてはその数は爆発的に増加しております。日本ではこれまで生体肝移植施行から30年が経過し、生体ドナーにおける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年にこだわられません。

- 具体的には以下の疾患が移植の対象となります。

1. I 群

- a) 急性肝不全昏睡型、遅発性肝不全 (LOHF)
- b) 尿素サイクル異常症 (シトルリン欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素I欠損症など)、有機酸代謝異常症 (メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、メープルシロップ尿症など)

2. II群

- c) 非代償性肝細胞性肝硬変

原因がHBV、HCV、自己免疫性、アルコール性、NASH、Cryptogenic、その他である疾患

- d) 先天性肝・胆道疾患

胆道閉鎖症、カロリ病、Polycystic liver disease、門脈欠損症が適応となる。

- e) 先天性代謝疾患

α1-antitrypsin deficiency、Tyrosinemia type 1、家族性肝内胆汁うっ滞症、Glycogen Storage Disease、Galactosemia、Crigler-Najjar type I、Cystic fibrosis、Wilson病、家族性アミロイドポリニューロパチー、尿素サイクル異常症シトルリン欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素I欠損症、など)、有機酸代謝異常症 (メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、など)、高尿酸血症 (オキサローシス)、ポルフィリン症、家族性高コレステロール血症 (ホモ接合体)

- f) Budd-Chiari症候群

- g) 原発性胆汁性胆管炎

- h) 原発性硬化性胆管炎

- i) 肝細胞癌 (ミラノ基準内あるいはミラノ基準外でも腫瘍径5cm以内かつ腫瘍個数5個以内かつAFP 500 ng/mL以下のものとする)

- j) 肝芽腫 (肝外転移のない症例に限る)

- k) 肝移植後グラフト機能不全

- 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)。

- 脳死肝移植においては、非代償性肝硬変としての適応基準を、「Child-Pugh スコア 10 点以上=Child-Pugh分類 C」となっており、登録後はビリルビン、プロトロンビン時間、クレアチニンの3項目で計算されるMELD (Model for End-stage Liver disease) スコアの高い順に優先順位を設定します。一方、生体肝移植では、非代償性肝硬変として「肝性脳症、黄疸、腹水、浮腫、出血傾向など、肝不全に起因す

る症状が出現する状態」「治療を行わない状態で分類し、治療後に無症候性となった症例も非代償性とする」のように定義されており、Child-Pugh分類 Bであっても施行可能です。

- 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。

3. 累積、年間移植件数

- 2018年末までに成人・小児を合わせ総移植数は9,643例であり、初回移植9,325例、再移植302例、再々移植16例でした（死体移植がおのおの416例、82例、9例、生体移植がおのおの8,909例、220例、7例）。ドナー別では、死体移植が507例（脳死移植504例、心停止移植3例）、生体移植が9,136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2018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例前後で推移しています。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2017年に69例と増加を続けていましたが、2018年は60例と若干の低下を認めました。今後の脳死ドナー数の増大が期待されます。

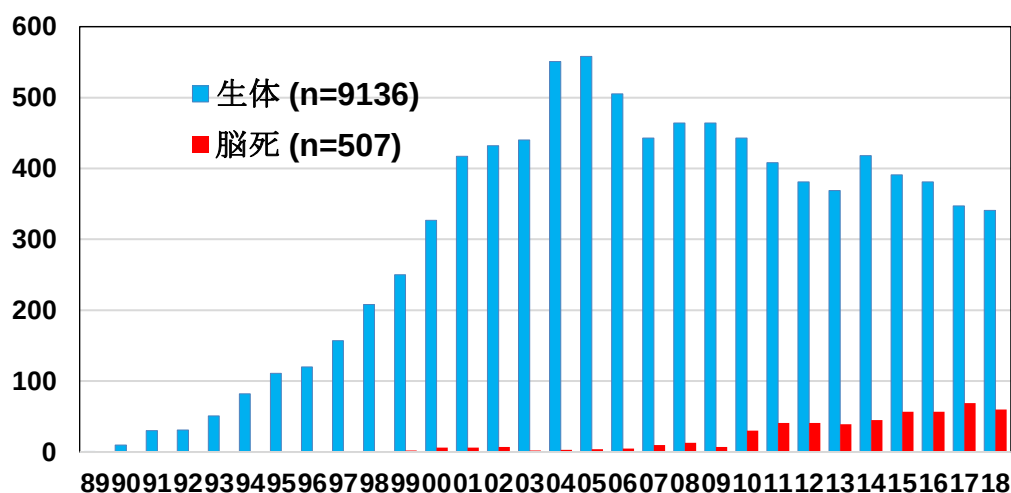


図1. 日本における肝移植数

- 米国のOrgan Procurement and Transplantation Network (OPTN)の統計によると、米国で2018年の一年間に8,250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7,849例、生体肝移植が401例でした。肝移植全体では2005年以降は6,000例超が一定して施行されており、経時的にその数は増加し、2017年には年間8,000件を超え、2018年、2019年とさらに増加し続けています。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）。

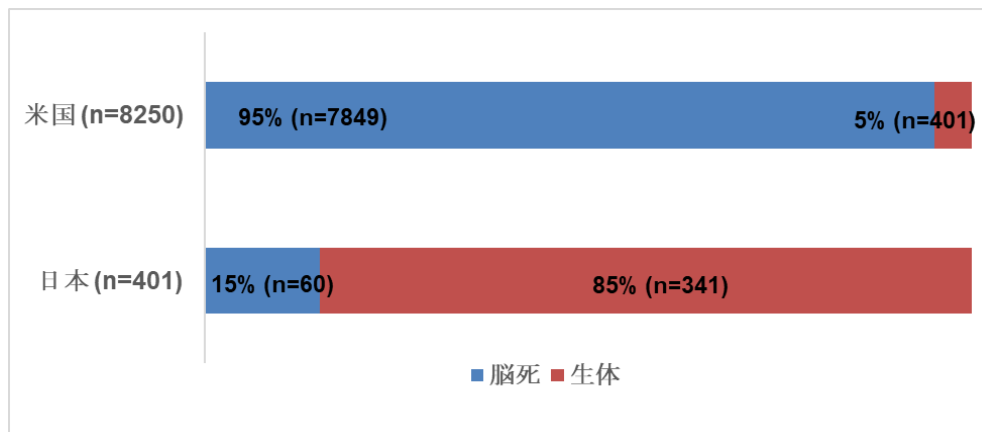


図2. 脳死肝移植と生体肝移植の割合：2017年の日米の症例数の比較

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。成人では右葉グラフトが54%と多く、小児では外側区域グラフトが69%でした。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422例（83%）と大半を占めています。小児においては全肝29例、分割肝が40例であり、成人では全肝393例、分割肝45例でした。小児レシピエントは69例、18歳以上の成人レシピエントでは438例に脳死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26例、左葉グラフト13例、右葉系グラフト44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

- 2019年11月30日の時点で、357人が脳死肝移植を希望して待機中です。またその内、30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。
- 2019年5月から、レシピエント選定基準が改定され、旧来の医学的緊急度と待機期間による選定が廃止され、上述のMELDスコアに基づき、より重症な患者に優先されるようになりました（待機期間は考慮されない）。緊急に肝移植を施行しないと短期間に死亡が予測される病態や疾患群（急性肝不全昏睡型、遅発性肝不全、脳症を制御出来ない尿素サイクル異常症など）Ⅰ群、を最優先するシステムには変更はありません。
- 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スコアの高い順に臓器配分の優先順位が決まります。
- 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、Ⅰ群＝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。また上述のように、2019年5月にⅡ群のレシピエント選定基準がMELDスコアに変更されたため、非代償性肝硬変

レシピエント（旧医学的緊急度8点相当）の待機期間は短縮されることが予想されます（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3,169名（累計登録）のうち、2019年11月30日の時点で既に1,336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、522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571名(18%)に過ぎず、42%の患者様は待機期間中に死亡し、16%の患者様は生体肝移植へ切り替えているのが現状です。

8. 移植成績

- 2018年末の集計では、国内で脳死肝移植を受けた507名の方々の累積生存率は1年89%、3年85%、5年82%、10年75%、15年66%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79%、10年74%、15年69%です。脳死移植と生体移植の差はありません（2018年集計、図3）。

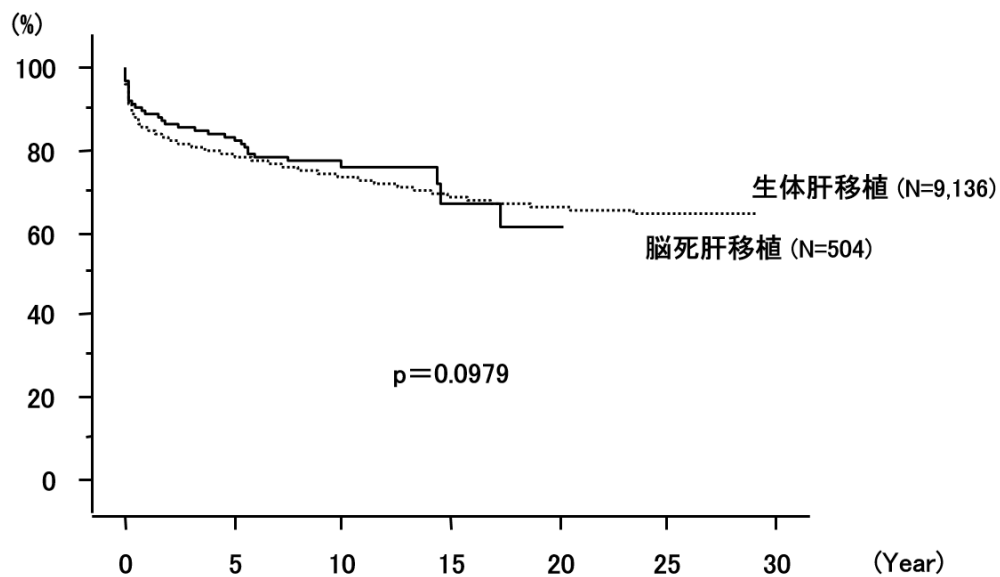


図3 日本における肝移植の患者生存率 —生体肝移植 vs. 脳死肝移植—

- 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85%、3年84%、5年81%、10年81%であるのに対し、成人の累積生存率は、1年90%、3年86%、5年83%、10年75%であり、小児と成人の差はありません。（図4；2018年集計）

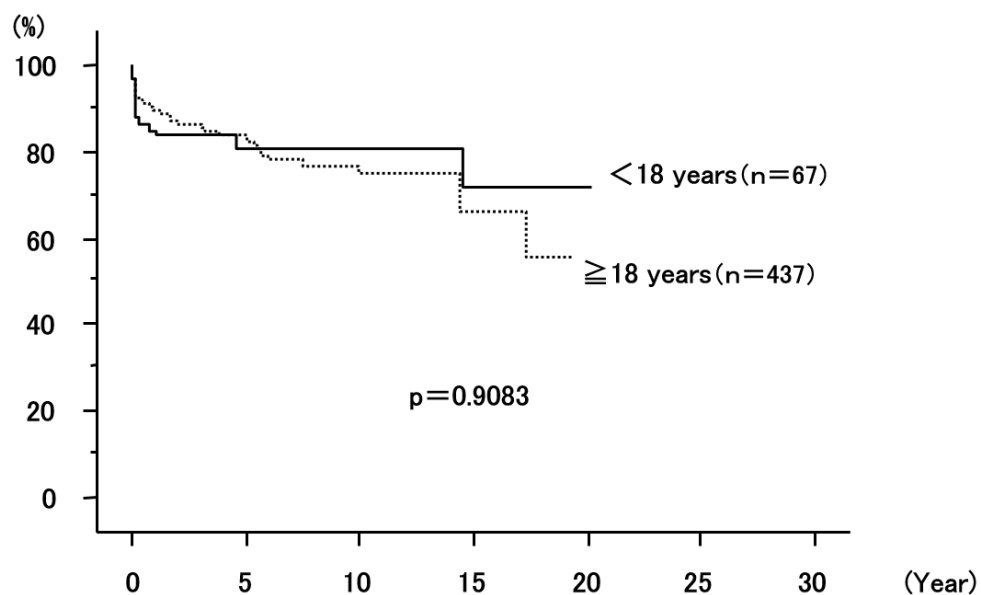


図4 脳死肝移植における年齢別の患者生存率 —小児 vs. 成人—

- 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74%、10年67%であり、小児肝移植の成績が有意に良好です（図5；2018年集計）。

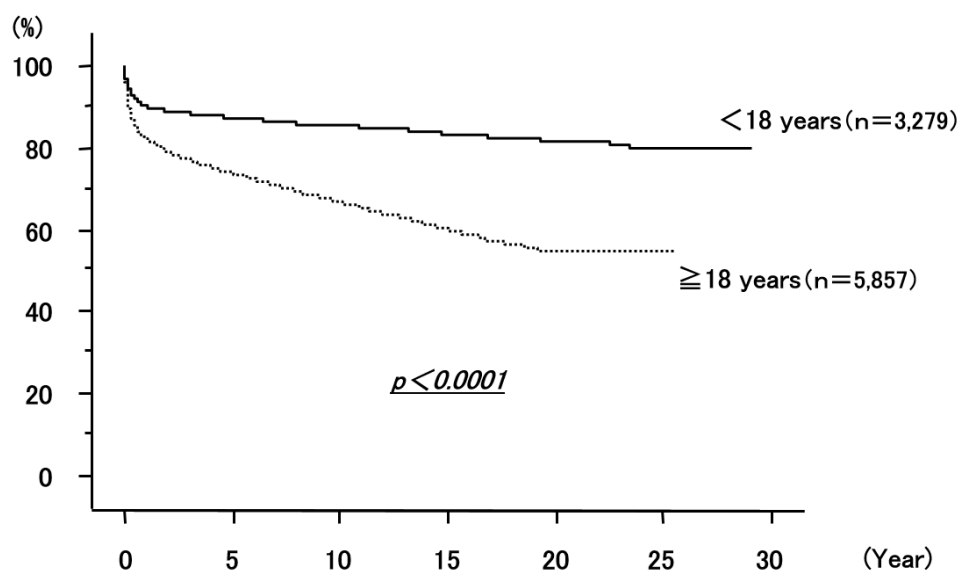


図5 生体肝移植における年齢別の患者生存率 —小児 vs. 成人—

- 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6）（一致：1年86%、3年82%、5年79%、適合：1年86%、3年82%、5年79%、不適合1年80%、3年75%、5年74%）。
- 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。

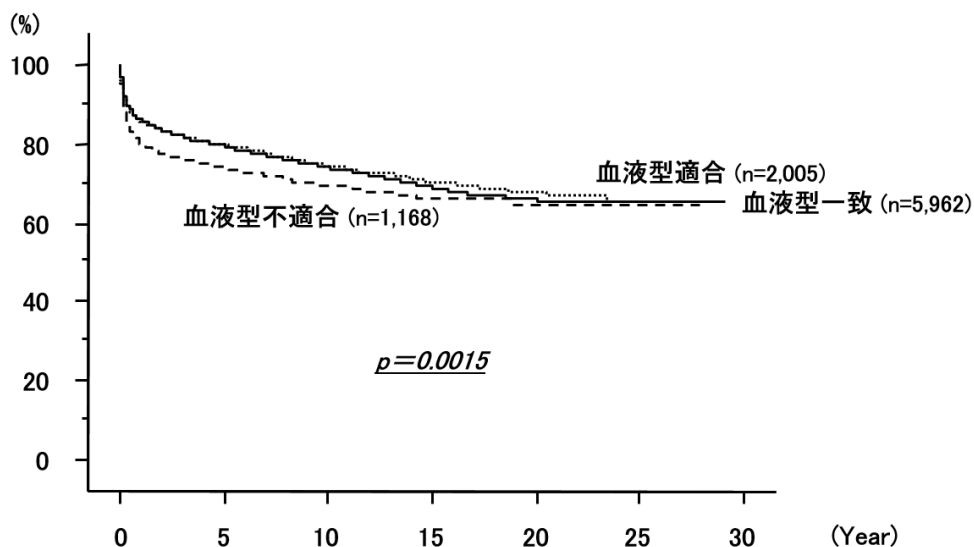


図6. 生体肝移植におけるABO血液型適合度別の直近5年間の患者生存率

－血液型一致 vs. 適合 vs. 不適合－

- 2018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302例、再々移植が16例でした。再肝移植での累積生存率は、脳死91例で1年75%、3年67%、5年64%、10年52%である一方で、生体227例でも1年61%、3年57%、5年56%、10年51%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、現状では生体肝移植では、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」（ミラノ基準）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ヶ月以上経過後の移植前1ヶ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。一方、脳死肝移植では2019年8月より肝細胞癌の保険適応に関しては、「ミラノ基準内あるいはミラノ基準外でも腫瘍径5cm以内かつ腫瘍個数5個以内かつAFP 500 ng/mL以下（5-5-500基準）のものとする」と改訂されました。生体肝移植においても近日中に同様の基準に拡大される予定です。小児においては、肝芽腫も適応となります。なお、上

記以外の疾患に対する肝移植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に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。2017年に行われた第二回生体肝移植ドナー調査（回答数2,230人）では、手術説明の満足度や術後の受診体制などの面では改善が見られており、これまでの移植施設における努力に一定の成果がみられました。またSF-8を用いた生体ドナーの身体的・精神的サマリースコアにおいて、生体ドナーの術後QOLは国民標準値と同等であることが示されています。
- 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。
- 2017年10月より肝臓レシピエントの選択基準が見直され、小児ドナーから小児レシピエントへ優先されるよう改正されました。具体的には18歳未満のドナーから臓器が提供される場合には、18歳未満のレシピエントの中から選択を行う、18歳未満レシピエントがいない場合には、18歳以上のレシピエントの中から選択する、というものです。

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の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が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）

- 2018年の国内での腎臓移植件数を表1に示します。2018年の1年間で、生体腎移植1,683例（90.2%）、献腎移植182例（9.8%）、合計1,865例が施行されています（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55例（2.9%）、脳死下127例（6.8%）の提供でした。2017年の移植件数、生体腎1,544例、献腎198例、計1,742例と比較すると、それぞれ、生体腎移植139例の増加、献腎移植16例の減少で、合計では123例増加しました。献腎移植のうち、脳死下提供は6例減少し、心停止下提供は10例減少しました。

表1. 2018年の腎移植実施症例数

	腎移植件数
生体腎	1,683 (90.2%)
献腎（心停止下）	55 (2.9%)
献腎（脳死下）	127 (6.8%)
計	1,865

4. 移植患者の性別・年齢（図1,2）

2019年6月30日時点での2018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1,687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972例（63.7%）、女性555例（36.3%）、献腎移植では男性112例（61.5%）、女性70例（38.5%）で、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47.4歳、献腎が50.4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50歳代がもっとも多く25.3%を占めています。10歳未満への腎移植数は生体腎移植が30例、献腎移植は3例で、合計では33例（2.0%）と非常に少ないのが現状です。

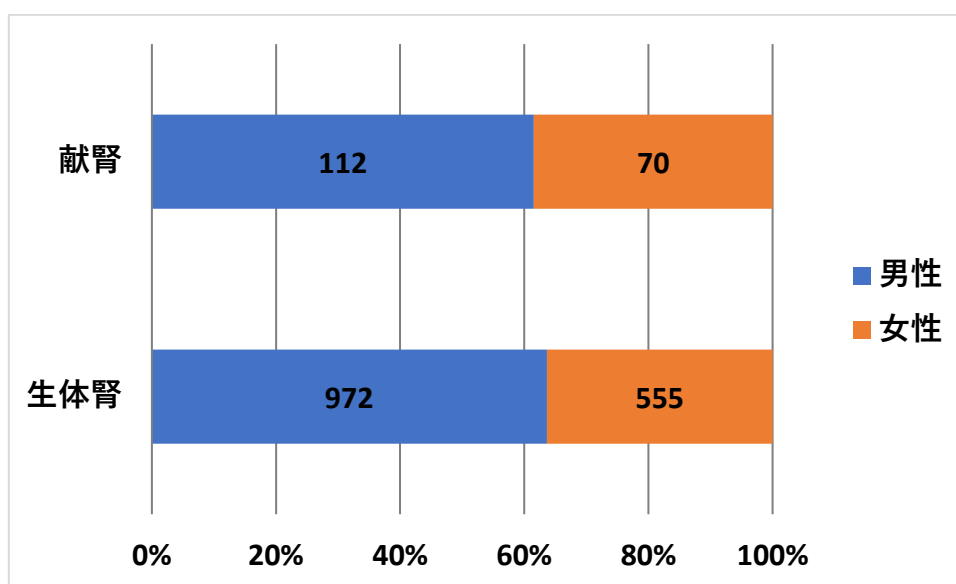


図 1. 2018 年症例 レシピエントの性別

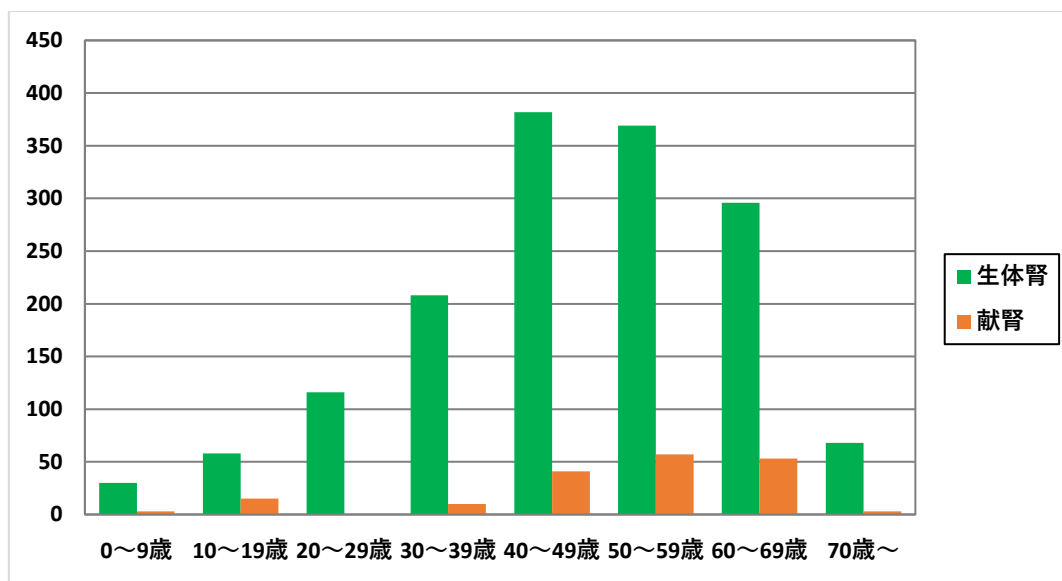


図 2. 2018 年症例 レシピエントの年齢

5. 腎移植数の推移 (図 3, 表 2)

- 2018年の腎移植数は1,865例で、前年より123例増加しています。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。2018年は献腎移植が16例減少しましたが、生体腎移植が139例増加したため、前年度に比べて増加しました。2018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182例で2017年の198例より16例減少していますが、脳死下での腎移植が6例、心停止下での腎移植が10例減少したためによるものです。

なお、2018年末の透析患者数は339,841人で年々増加していますが、献腎移植希望登録数は2018年末で12,150人となっています。

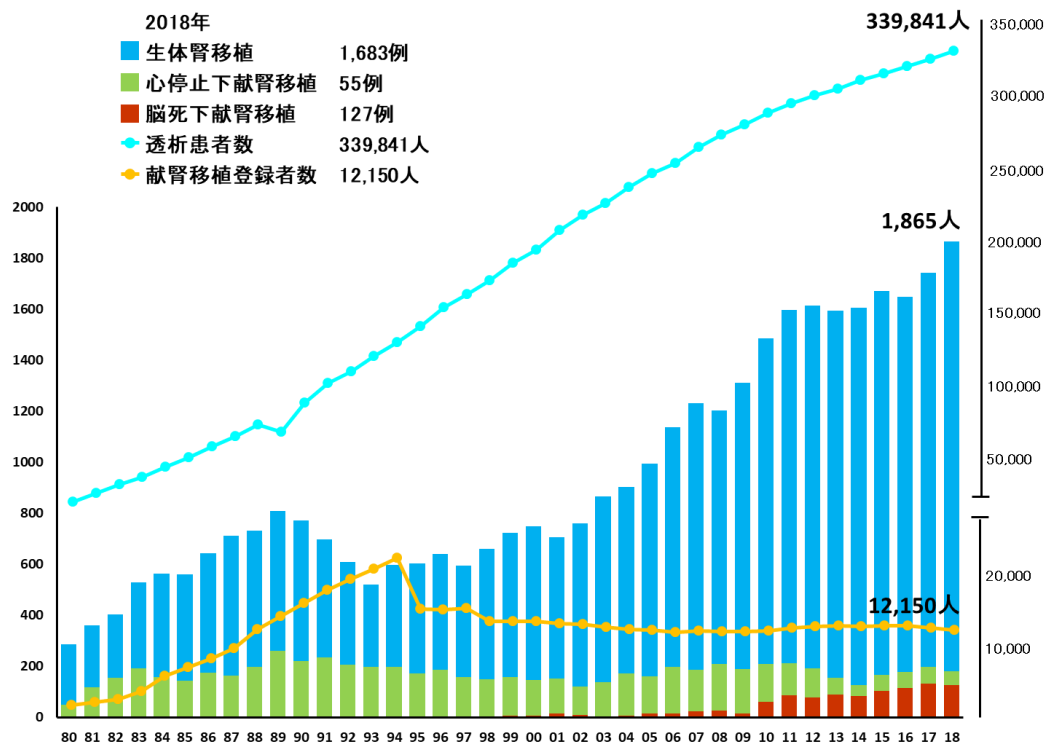


図 3. 腎移植数の推移

表 2 年次別腎移植患者数

年	～70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86
生体腎移植	137	38	37	82	117	131	133	170	221	176	236	242	249	339	405	417	470
心停止下腎移植	37	4	4	4	8	4	22	27	51	51	49	118	154	191	159	143	174
計	174	42	41	86	125	135	155	197	272	227	285	360	403	530	564	560	644

年	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03
生体腎移植	549	534	547	551	463	402	323	399	432	453	437	510	566	603	554	637	728
心停止下腎移植	163	198	261	220	234	207	197	199	172	186	159	149	150	139	135	112	134
脳死下腎移植														8	7	16	4
計	712	732	808	771	697	609	520	598	604	639	596	659	724	749	705	759	866

年	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18
生体腎移植	731	835	941	1043	994	1122	1277	1386	1420	1438	1479	1503	1471	1544	1683
心停止下腎移植	167	144	181	163	184	175	146	126	116	67	42	63	61	65	55
脳死下腎移植	6	16	16	24	26	14	62	86	77	88	85	104	116	133	127
計	904	995	1138	1230	1204	1311	1485	1598	1613	1593	1606	1670	1648	1742	1865

6. 献腎移植待機者数・待機日数

- 2018 年末で 339,841 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 372.1 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現況」2018 年 12 月 31 日現在）。透析患者のうち 12,150 人（2018 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、2018 年は待機者 12,150 人に対して 182 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、2018 年に献腎移植を受けた方の平均待機日数は 5,734 日（15.7 年）でした。そのうち 16 歳未満は 1,072 日（2.9 年）で、16 歳以上では 7,072 日（16.6 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。尚、2019 年 11 月のレシピエント選択基準変更により臓器提供者が 20 歳未満の場合は、選択時に 20 歳未満である移植希望者を優先することになっています。

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 12,150 名（2018 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 2019 年 11 月 30 日現在 4,260 名となっており、同時期までに献腎移植を受けられた 4,269 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）

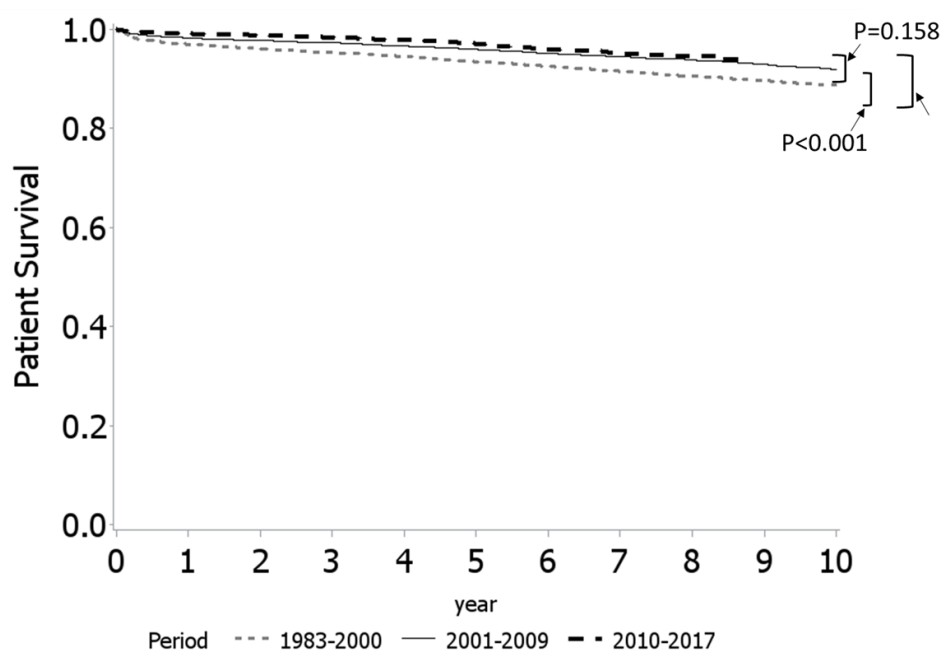
- 2019 年 6 月 30 日までに得られた累積追跡調査データのうち、日付や転帰の記載（入力）に関して不備のない症例について、2019 年 6 月 30 日時点での患者および移植腎の転帰について調査しました。その結果、生存生着中が 18,166 例、生存しているが移植腎は廃絶している症例が 3,489 例、生存しているが移植腎の転帰が分からない症例が 783 例、すでに死亡している症例が 4,985 例、追跡不能が 7,277 例ありました。

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

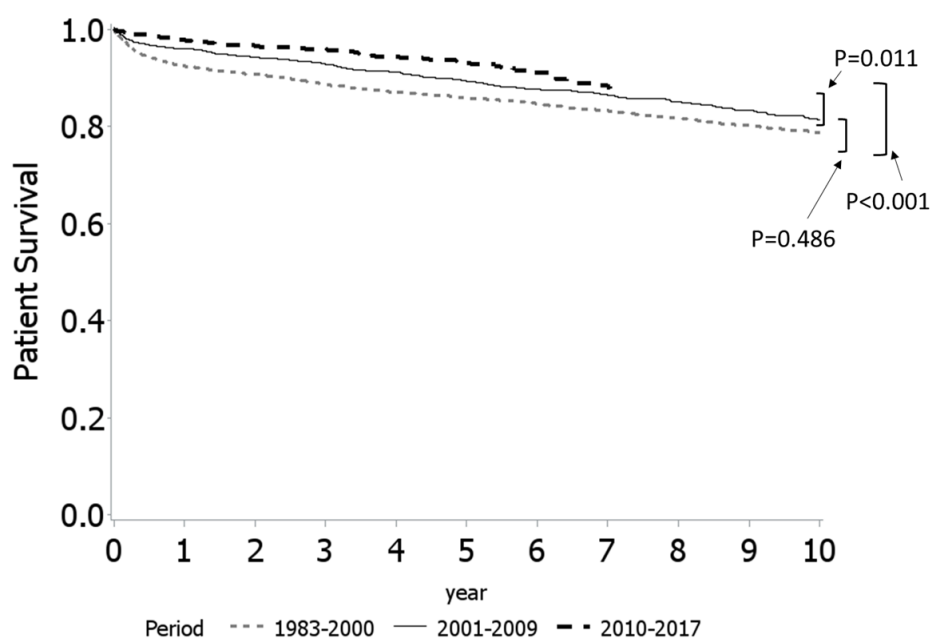
～2009年、2010～2017年の3期に分けて生体腎移植と献腎移植の成績について示します。

- 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、2010～2016年では99.2%、97.1%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2010～2016年では97.9%、93.1%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、2010～2016年では98.7%、94.1%に上昇しており、献腎では1983～2000年の81.5%、64.8%から2010～2016年では96.4%、87.9%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。



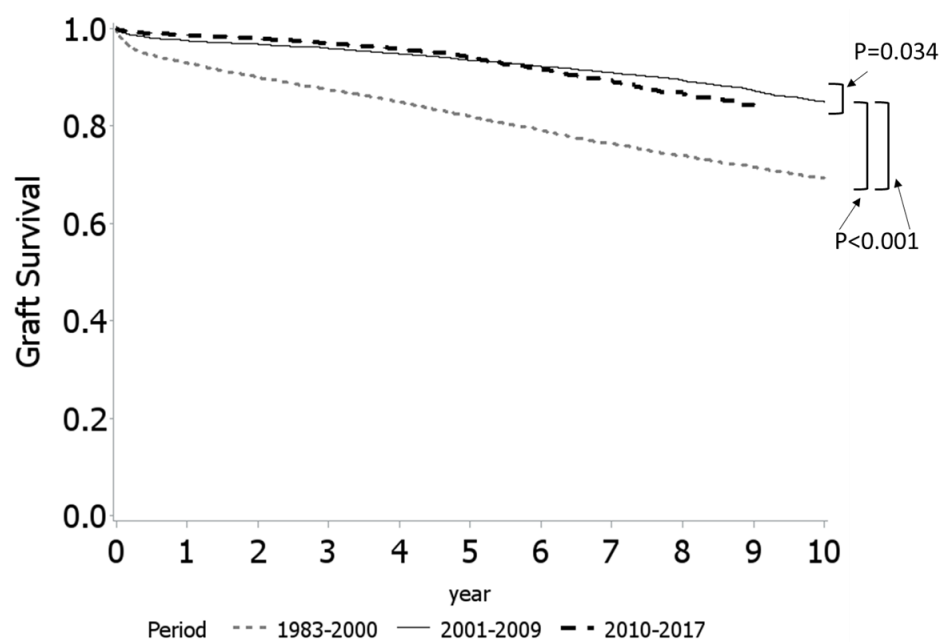
	症例数	1年	5年	10年	15年
1983～2000年	7,426	97.0%	93.5%	88.8%	84.3%
2001～2009年	6,896	98.2%	96.0%	92.0%	87.8%
2010～2017年	8,460	99.2%	97.1%	—	—

図4. 年代別生存率（生体腎）



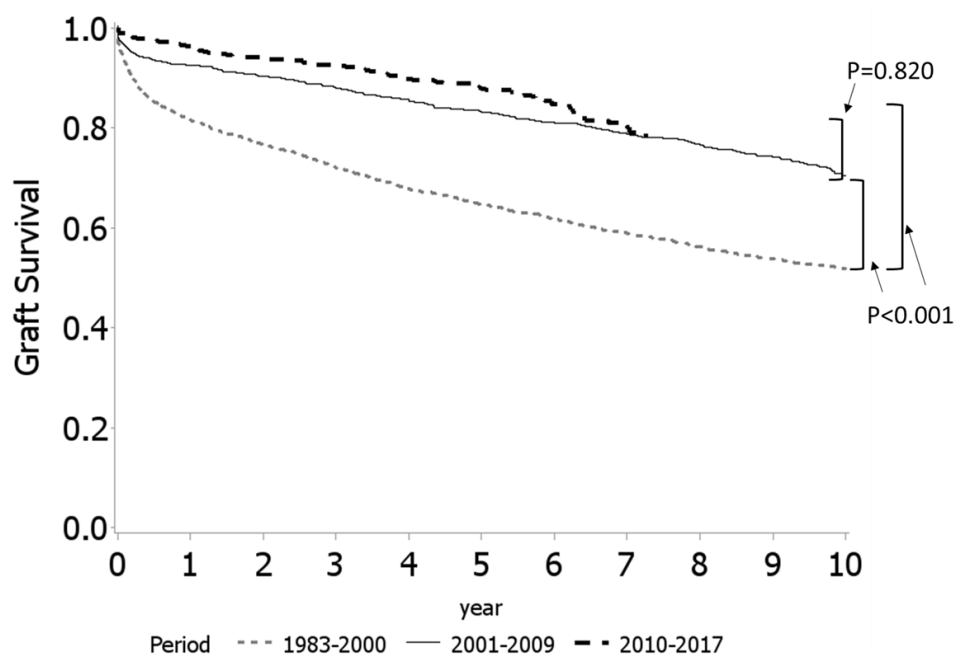
	症例数	1年	5年	10年	15年
1983～2000年	2,807	92.5%	85.8%	78.8%	70.9%
2001～2009年	1,342	96.0%	89.4%	81.4%	68.3%
2010～2017年	1,094	97.9%	93.1%	—	—

图 5. 年代別生存率（献腎）



	症例数	1年	5年	10年	15年
1983～2000年	5,570	92.9%	81.9%	69.3%	60.0%
2001～2009年	6,341	97.5%	93.5%	84.9%	74.0%
2010～2017年	8,132	98.7%	94.1%	—	—

图6. 年代別生着率（生体腎）



	症例数	1年	5年	10年	15年
1983～2000年	2,284	81.5%	64.8%	51.8%	42.6%
2001～2009年	1,187	92.6%	83.2%	70.4%	52.4%
2010～2017年	1,020	96.4%	87.9%	—	—

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、2010～2017 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		2010～2017年	
感染症	344	12.5%	150	18.1%	44	15.4%
心疾患	379	13.7%	118	14.3%	32	11.2%
悪性新生物	298	10.8%	143	17.3%	48	16.8%
脳血管障害	322	11.7%	54	6.5%	18	6.3%
その他の循環器疾患	53	1.9%	15	1.8%	11	3.8%
その他の中枢神経系疾患	19	0.7%	2	0.2%	0	0.0%
消化器疾患	240	8.7%	42	5.1%	15	5.2%
呼吸器疾患	135	4.9%	49	5.9%	25	8.7%
血液・造血器疾患	36	1.3%	14	1.7%	0	0.0%
自殺	30	1.1%	10	1.2%	4	1.4%
事故	24	0.9%	14	1.7%	3	1.0%
腎・泌尿器疾患	21	0.8%	18	2.2%	2	0.7%
その他	270	9.8%	92	11.1%	33	11.5%
不明	547	19.8%	101	12.2%	49	17.1%
未入力	39	1.4%	5	0.6%	2	0.7%
合計	2,757		827		286	

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 61.6%、2001～2009 年で 27.4%、2010～2017 年 19.6%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いる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

移植腎廃絶原因	1983～2000年		2001～2009年		2010～2017年	
慢性拒絶反応	3549	61.6%	395	27.4%	89	19.6%
急性拒絶反応	347	6.0%	70	4.8%	33	7.3%
原疾患の再発によるもの	139	2.4%	74	5.1%	12	2.6%
Primary Nonfunction	119	2.1%	69	4.8%	18	4.0%
拒絶反応に感染症、多臓器不全などが合併	101	1.8%	51	3.5%	10	2.2%
患者自身による免疫抑制剤の中止	60	1.0%	42	2.9%	11	2.4%
医学的理由による免疫抑制剤の中止	56	1.0%	15	1.0%	2	0.4%
薬剤性腎障害	22	0.4%	7	0.5%	1	0.2%
技術的問題	15	0.3%	14	1.0%	1	0.2%
その他	544	9.4%	370	25.6%	123	27.0%
不明	321	5.6%	74	5.1%	42	9.2%
未入力	485	8.4%	263	18.2%	113	24.8%
合計	5,758		1,444		455	

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 2017 年までに施行された生体腎移植 12,640 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、6 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 2 名、1 年で 8 名、2 年で 4 名、3 年で 5 名、4 年で 8 名、5 年で 6 名、6 年で 6 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 461 例 (6.3%) 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 57 名 (0.7%)、1 年の時点で 50 例 (0.7%) に認められ、移植後 2 年に 1 名、3 年に 1 名が末期腎不全で透析が必要となっています。

表 5. 生体腎移植ドナーの予後

	移植後3か月 (n=8,547)	移植後1年 (n=7,273)	移植後2年 (n=5,253)	移植後3年 (n=4,466)	移植後4年 (n=3,565)	移植後5年 (n=2,651)	移植後6年 (n=2,022)
生存	8,134 (95.2%)	6,804 (93.6%)	4,627 (88.1%)	3,818 (85.5%)	2,956 (82.9%)	2,108 (79.5%)	1,478 (73.1%)
死亡	2 (0.0%)	8 (0.8%)	4 (0.1%)	5 (0.1%)	8 (0.2%)	6 (0.2%)	6 (0.3%)
死亡理由							
悪性新生物	1		1	3	2	1	3
脳血管障害		2			1	1	2
消化器疾患							
呼吸器疾患	1	1		1	2		
血液・造血器疾患				1			
自殺		2			1		
事故		1			1		1
その他		2	3			4	
未入力							
不明	411 (4.8%)	461 (6.3%)	622 (11.8%)	643 (14.4%)	601 (16.9%)	537 (20.3%)	538 (26.6%)
不明理由							
患者自身による来院中止	92	219	299	310	382	397	378
その他	188	105	60	44	32	30	28
未入力	112	137	263	289	187	110	132

対象：2009～2017年実施生体腎移植症例12,640例に調査

表 6. 生体腎移植ドナーの合併症

移植後期間 (登録数)	3か月 (n=8,547)	1年 (n=7,273)	2年 (n=5,253)	3年 (n=4,466)	4年 (n=3,565)	5年 (n=2,651)	6年 (n=2,022)
尿蛋白							
—	2,640 (30.9%)	2,290 (31.5%)	1,168 (22.2%)	945 (21.2%)	749 (21.0%)	563 (21.2%)	415 (20.5%)
±	218 (2.6%)	204 (2.8%)	112 (2.1%)	97 (2.2%)	86 (2.4%)	70 (2.6%)	50 (2.5%)
+	53 (0.6%)	44 (0.6%)	31 (0.6%)	24 (0.5%)	27 (0.8%)	16 (0.6%)	18 (0.9%)
++	2 (0.0%)	6 (0.1%)	7 (0.1%)	3 (0.1%)	4 (0.1%)	4 (0.2%)	3 (0.1%)
+++	2 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)
不明	183 (2.1%)	240 (3.3%)	47 (0.9%)	47 (1.1%)	36 (1.0%)	34 (1.3%)	47 (2.3%)
未入力	5,449 (63.8%)	4,489 (61.7%)	3,887 (74.0%)	3,350 (75.5%)	2,663 (74.7%)	1,964 (74.1%)	1,488 (73.6%)
透析							
あり	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
なし	6,929 (81.1%)	6,059 (83.3%)	4,121 (78.5%)	3,375 (75.5%)	2,572 (72.1%)	1,743 (65.7%)	1,164 (57.6%)
不明	1,181 (13.8%)	841 (11.6%)	620 (11.8%)	652 (14.6%)	615 (17.3%)	614 (23.2%)	555 (27.4%)
未入力	437 (5.1%)	373 (5.1%)	511 (9.7%)	440 (9.9%)	378 (10.6%)	294 (11.1%)	303 (15.0%)
高血圧							
登録時							
あり	2,097 (16.8%)	1,044 (12.2%)	966 (13.3%)	696 (13.2%)	632 (14.2%)	524 (14.7%)	380 (14.3%)
なし	8,653 (69.4%)	5,459 (63.9%)	4,641 (63.8%)	3,190 (60.7%)	2,567 (57.5%)	1,925 (54.0%)	1,277 (48.2%)
不明	868 (7.0%)	1,595 (18.7%)	1,278 (17.6%)	847 (16.1%)	824 (18.5%)	743 (20.8%)	703 (26.5%)
未入力	850 (6.8%)	449 (5.3%)	388 (5.3%)	520 (9.9%)	443 (9.9%)	373 (10.5%)	291 (11.0%)

対象：2009～2017年実施生体腎移植症例12,640例に調査

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。また、2019年11月のレシピエント選択基準変更により臓器提供者が20歳未満の場合は、選択時に20歳未満である移植希望者を優先することになっています。
- 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ヶ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、移植学会を含む関連 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

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。2019年8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、埼玉医科大学総合医療センター、名古屋第二赤十字病院、藤田医科大学、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、2019年11月現在、以下に示す様に206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739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383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、登録待機患者の中で、待機中に死亡された方は63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83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、2019年11月30日現在、全国で206人の登録待機患者がいます。膵全摘後の1名以外はすべて1型糖尿病患者です。男性80人、女性126人で、年齢別では40歳代が99人と最も多く、次いで50歳代68人、30歳代の27人と続きます。レシピエントカテゴリー別では、SPKが161人と大半を占め、PAKが34人で、PTAが11人です。

表

血液型		性別		術式	
A	68	男性	80	脾腎同時移植 (SPK)	161
B	50	女性	126	腎移植後脾移植 (PAK)	34
O	71	計	206	脾単独移植 (PTA)	11
AB	17			計	206
計	206				

年齢		待機期間		原疾患	
0-9歳	0	1年未満	38	1型糖尿病	205
10-19歳	0	1年以上2年未満	33	2型糖尿病	0
20-29歳	3	2年以上3年未満	30	脾全摘後	1
30-39歳	27	3年以上4年未満	18	その他	0
40-49歳	99	4年以上5年未満	16	計	206
50-59歳	68	5年以上	71		
60-69歳	9	計	206		
70歳-	0				
計	206				

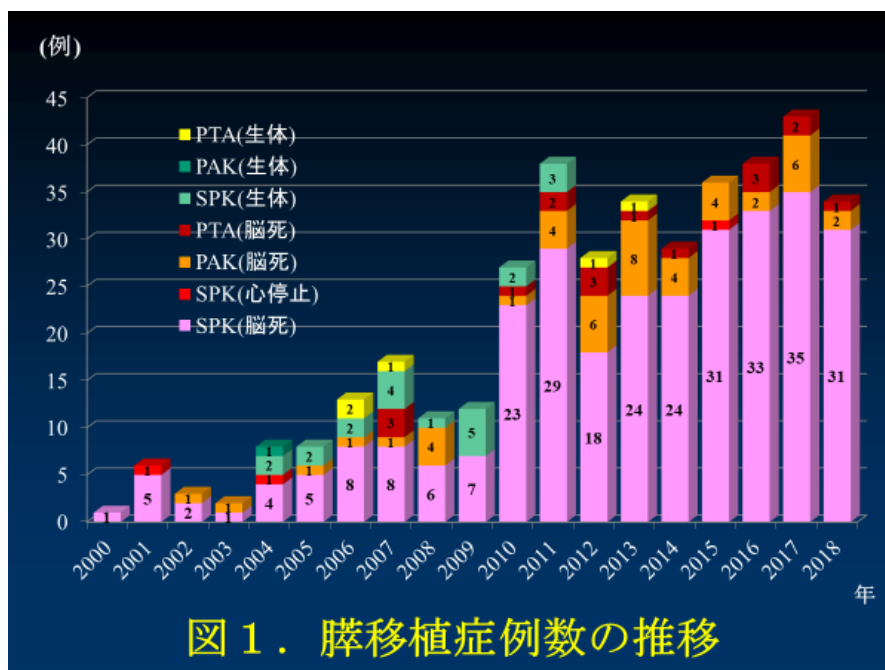
2019年11月30日現在

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、2019年11月30日現在63人の方が糖尿病性合併症等にて亡くなっています。また83人がなんらかの理由で登録を取り消しています。

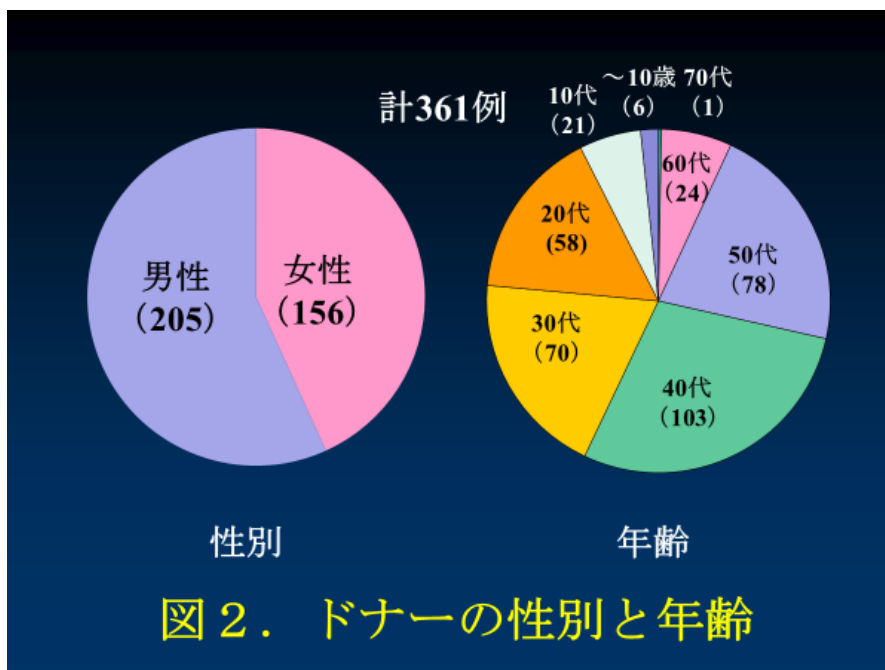
5. 年間移植件数

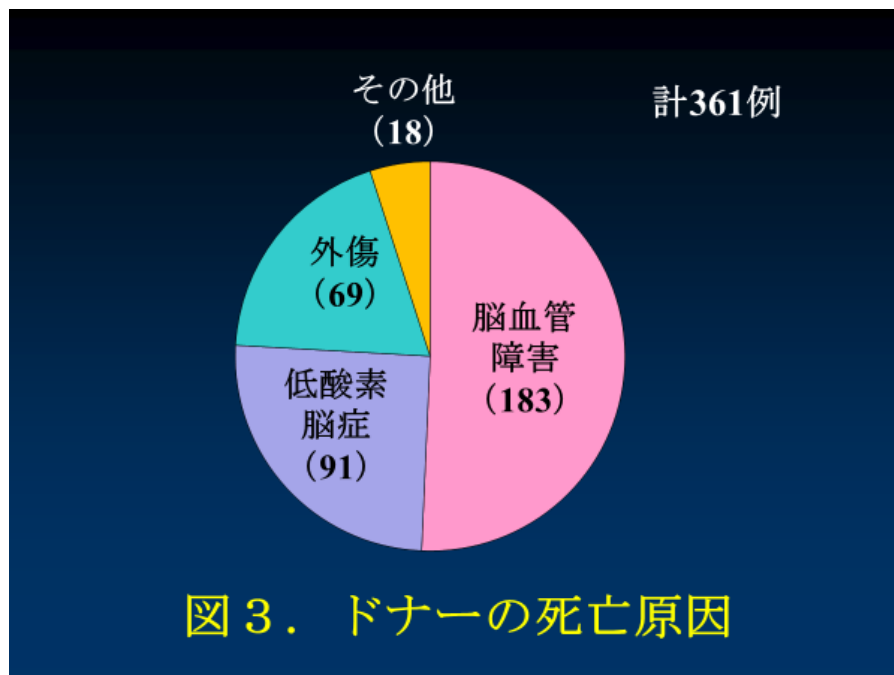
- 1997年10月「臓器の移植に関する法律」の施行後、2000年4月25日に第1例のSPKが行われてから、2018年12月末日までに361例の脳死下での脾臓移植（うち298例のSPK、45例のPAK〔腎移植後〕および18例のPTA）と3例の心停止下でのSPKが行われています（図1）。なお、生体ドナーからの脾臓移植も27例行われました。前述しましたが、2010年7月の改正臓器移植法の施行後、脳死ドナーからの移植が増加しています。



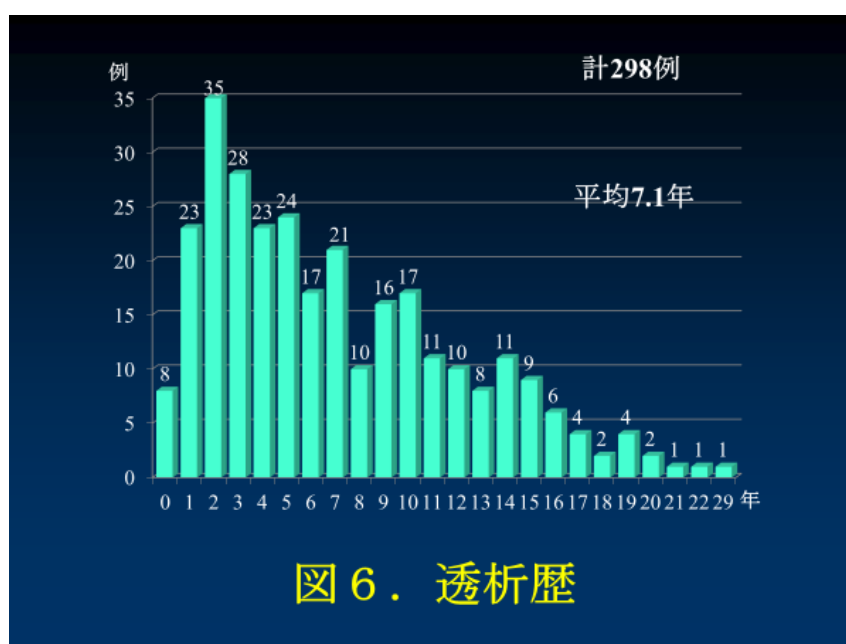
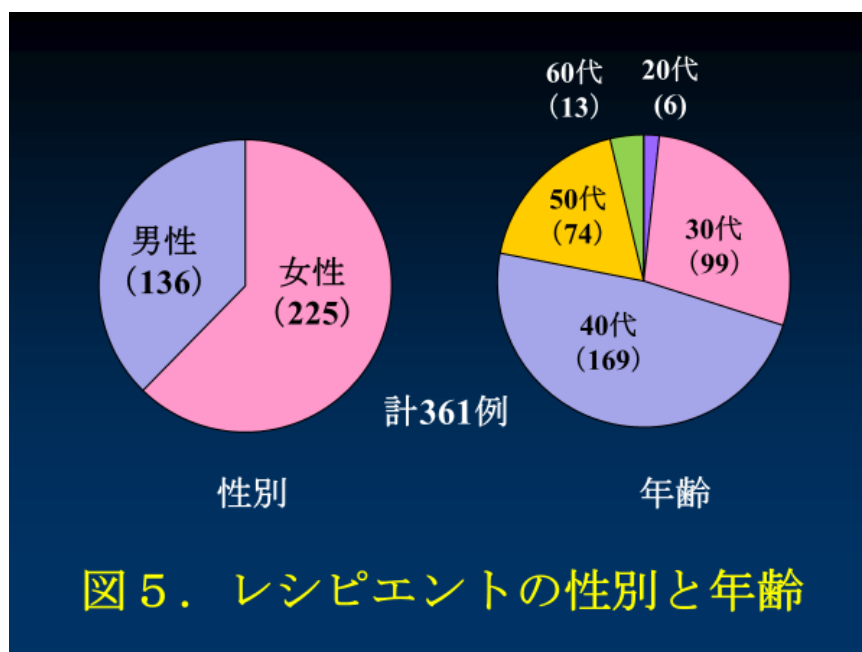
6. ドナー・レシピエントプロフィール

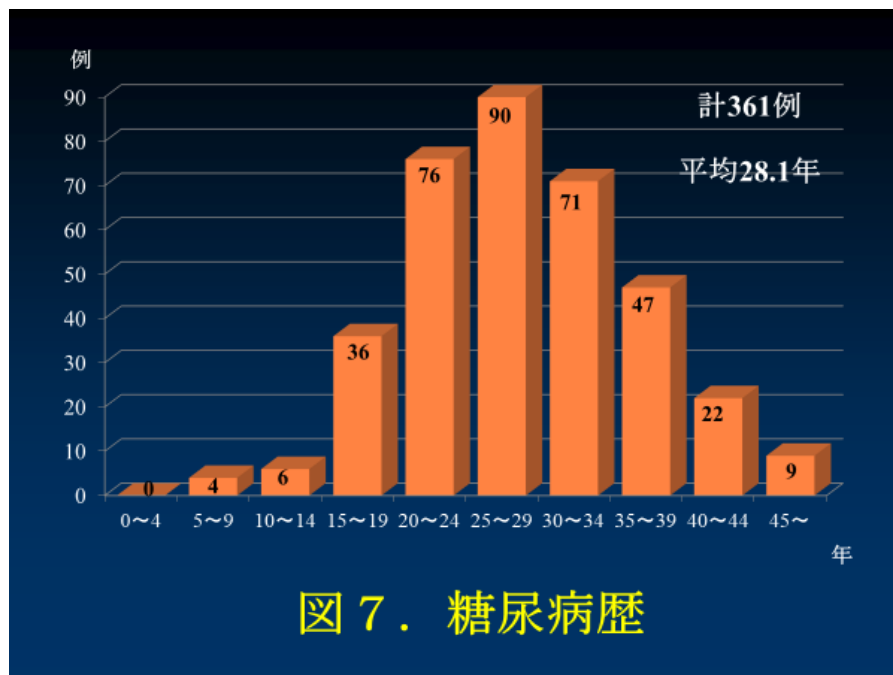
- ドナー；性別は女性156例、男性205例でした。年齢は60歳以上が25例、50歳代が78例、40歳代が103例と57%が40歳以上の高年齢層でした（図2）。また、死因の約半数（183例）が脳血管障害です（図3）。次に、総冷阻血時間は膵が平均12時間16分、腎が平均10時間35分でそれぞれ許容範囲内でした（図4）。





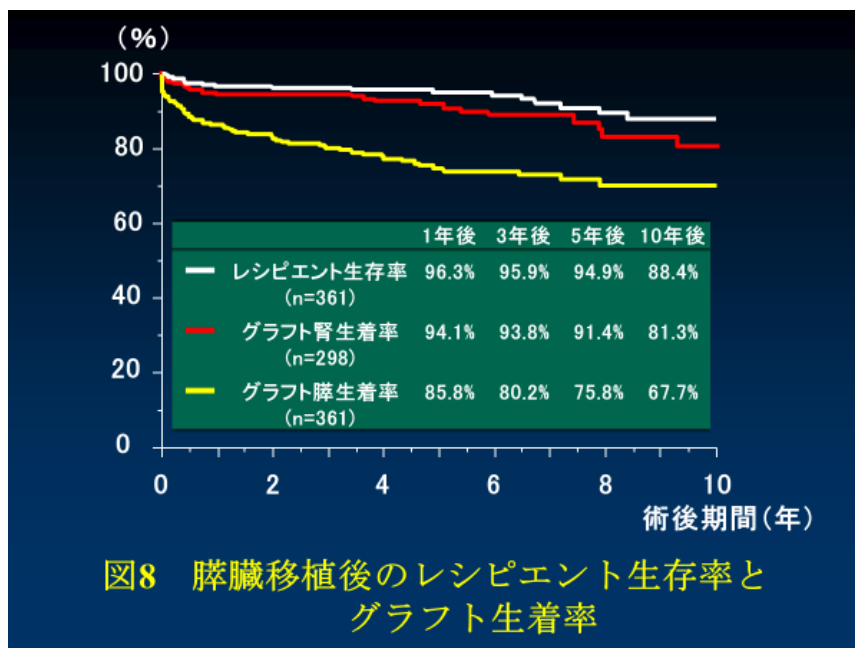
- レシピエント；性別は女性225例、男性136例でした。年齢は30歳代が99例、40歳代169例と30歳から49歳で大半を占めていました（図5）。透析歴（図6）は平均7.1年であり、糖尿病歴（図7）は平均28.1年でした。また登録から移植までの待機期間は最短で10日、最長で5,740日です。平均待機期間は1,303日と昨年の集計（1,287日）と比べやや長くなっています。





7. 移植成績

- 361例の脳死・心停止下臓臓移植のうち、28例が亡くなっています（SPK20例、PAK5例、PTA3例）。9例が感染症、4例が心不全、2例が脳血管障害、2例が悪性腫瘍、2例が呼吸不全で亡くなっており、その他不慮の事故、脳腫瘍、腎不全、肝硬変、消化管出血、全身状態悪化、低血糖発作にて1例ずつが亡くなっています（不明2例）。
- 移植臓の正着については、22例がグラフト血栓症にて、24例が慢性または急性拒絶反応、9例が1型糖尿病再発、8例がグラフト十二指腸穿孔、縫合不全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感染、臓臓グラフト周囲膿瘍にて1例が移植臓機能喪失となっています。亡くなった例を除くと、計64例が移植臓の機能喪失となっています。移植した臓臓の1年、3年、5年、10年生着率はそれぞれ85.8%、80.2%、75.8%、67.7%です。
- 一方、同時に移植した腎臓298例の1年、3年、5年、10年生着率はそれぞれ94.1%、93.8%、91.4%、81.3%です（図8）。



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35.5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：4名が亡くなっています。死因はそれぞれ脳梗塞1例、脳腫瘍1例、原因不明2例です。移植膵機能については、10例が機能廃絶しており、その原因は、3例がグラフト血栓症、1例が原発性無機能、1例が1型糖尿病の再発、5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

- 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ずしも必要としません。
- 脳死肺移植の国内での実施件数は、2018年12月まで447件です。図に示すように改正臓器移植法が施行された2010年以降の実施件数が増加しています。2018年には過去最多となる年間59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、京都大学119件、東北大学106件、岡山大学99件、大阪大学51件、福岡大学30件、東京大学16件、獨協医科大学13件、長崎大学9件、千葉大学4件です。
- 生体肺移植の国内での実施件数は、2018年12月まで221件です。施設別の実施件数の累計は、京都大学91件、岡山大学90件、東北大学14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、東京大学3件、千葉大学2件です。脳死・生体肺移植全例を合計しますと、2018年12月までにわが国では668件の肺移植を行ったことになります。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。

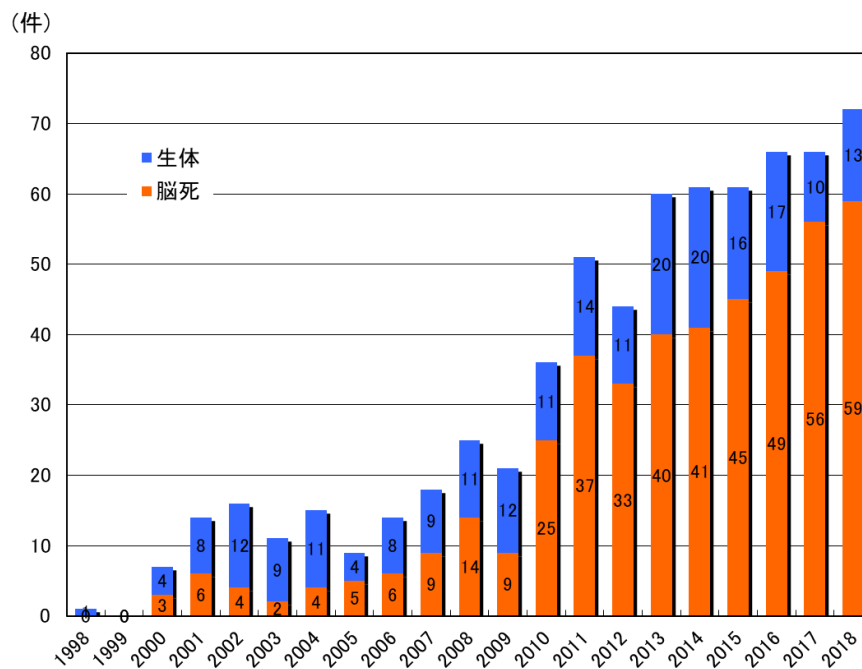


図. 肺移植症例数年次推移

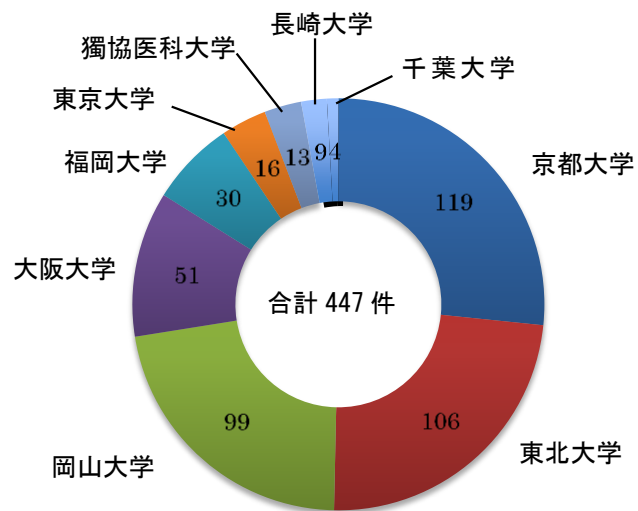


図. 施設別脳死肺移植実施件数

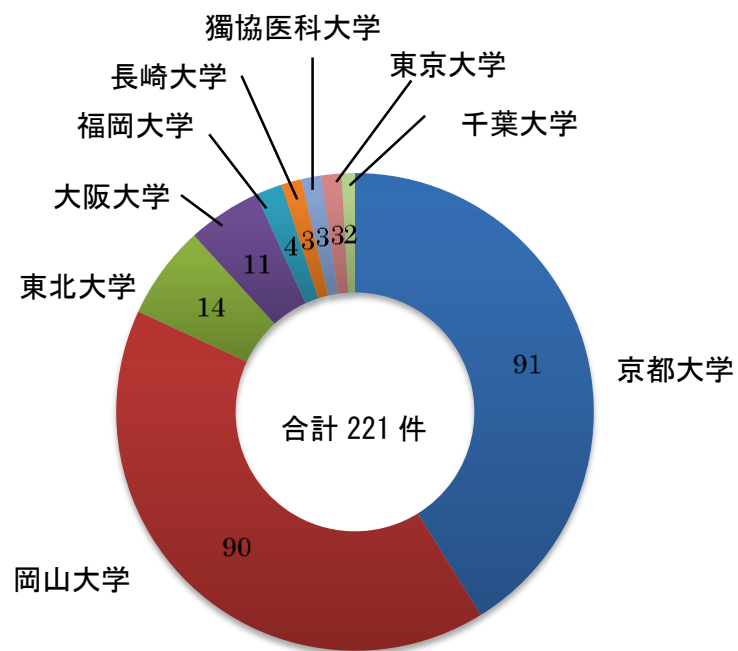


図. 施設別生体肺移植実施件数

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2018年12月までの20年4ヶ月間で合計1,443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、2018年12月末では待機数は心肺同時移植の3人を含めて352人となっています。

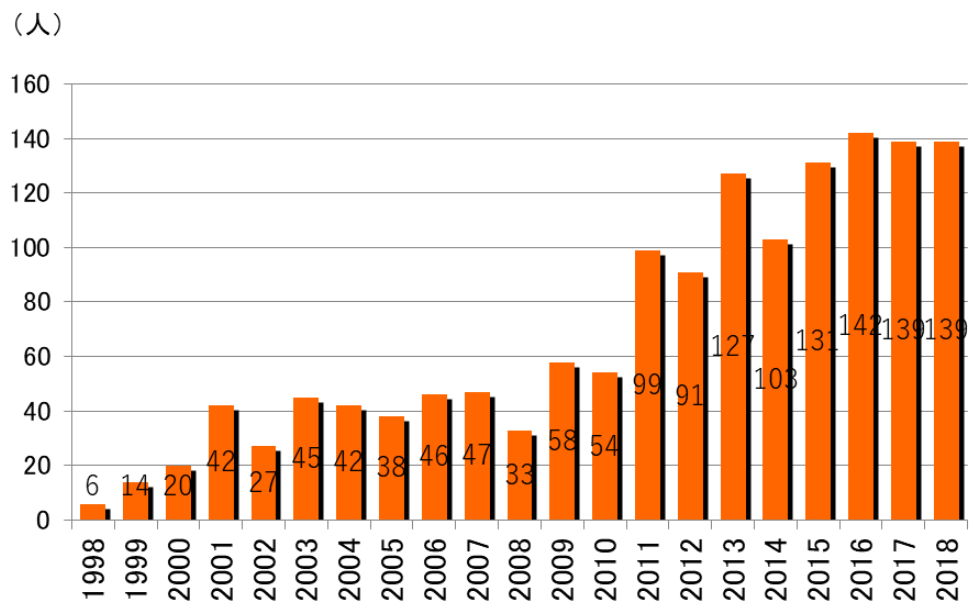


図. 登録患者数の推移

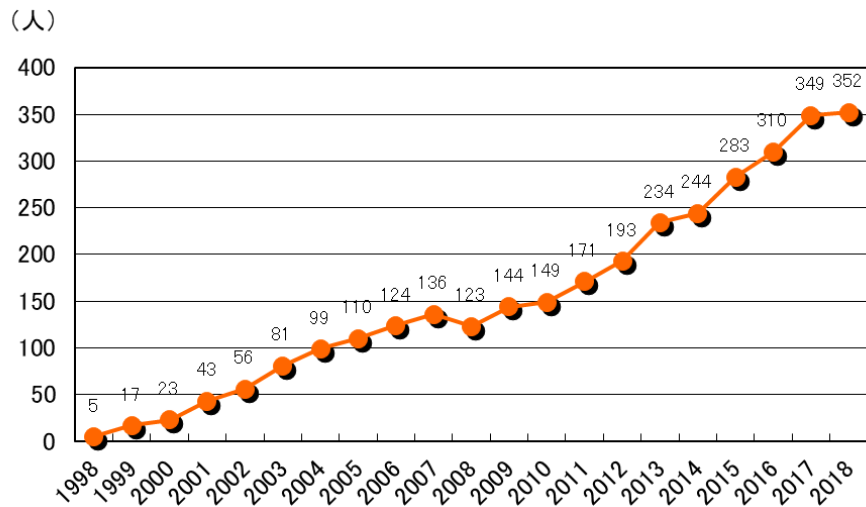


図. 待機患者数の推移

5. 待機期間と待機中の死亡

- 2018 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 970 日、登録を ON にしている患者のみ (263 人) では 512 日です。
- 2017 年 12 月までの 18 年 4 ヶ月の期間中に登録された 1,443 人のうち 551 人 (38.2%) が待機中に亡くなっています。

6. 移植成績

- 肺移植実施 671 件のうち、これまで 175 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。
- 2018 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 71.9%、10 年生存率 57.8%、生体肺移植では 5 年生存率 74.0%、10 年生存率 63.3%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 2018 年の報告で公表されている成人肺移植の 5 年生存率約 55.0%、10 年生存率約 33.3%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 2018 年末時点で生存中です。

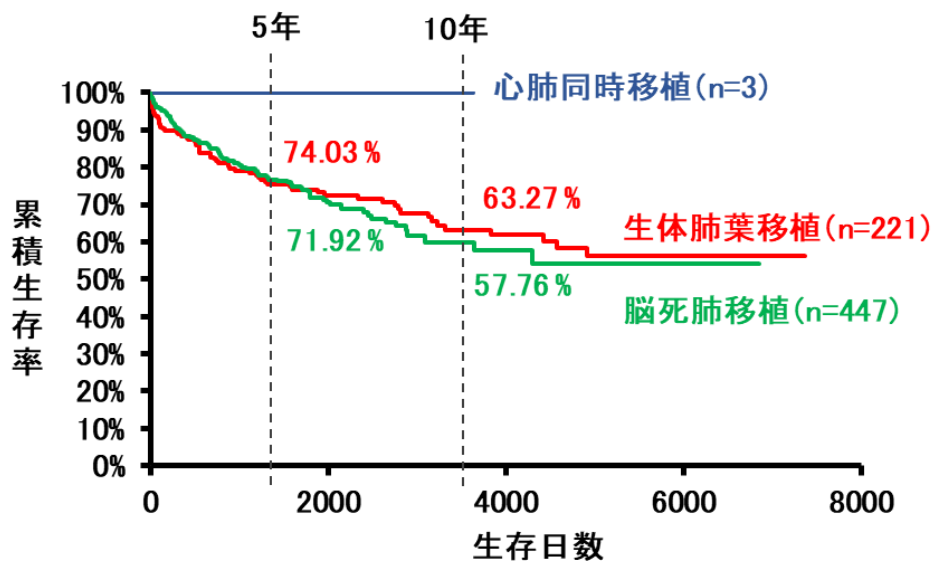


図. 肺移植後生存率

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 2018 年までに国内で 30 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 2018 年 4 月より脳死、生体ともに健康保険で治療を受けることができます。また治療後も身体障害者の公費負担は継続されます。重症例の腸管不全の患者が適切に小腸移植による治療を受けられることが期待されます。

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

- 2018 年 12 月末までの小腸移植は 27 名に対して 30 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 17 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 12 例の脳死小腸移植が実施されています。

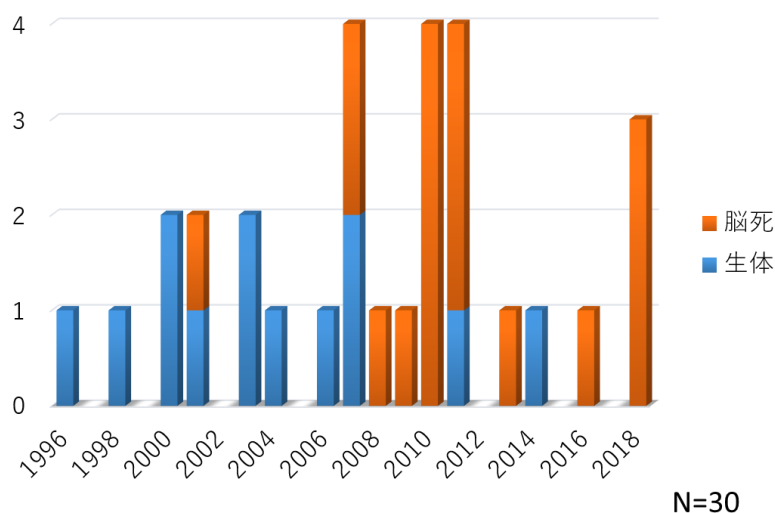


図1. 小腸移植実施件数

4. 移植患者の性別年齢

- レシピエント 27 名の性別は男性が 19 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ですが、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。

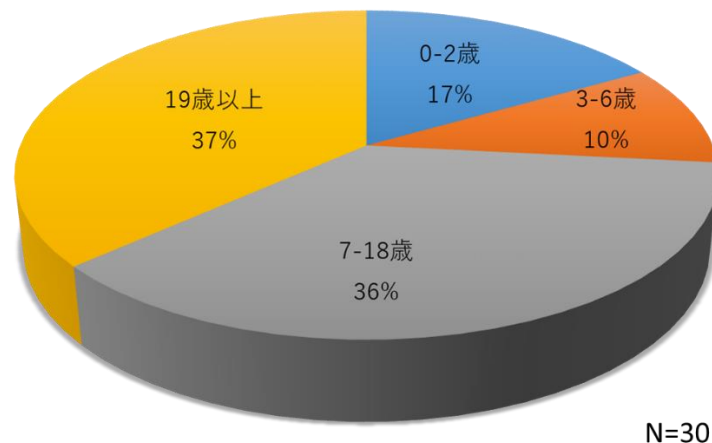


図2. レシピエントの年齢分布

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。

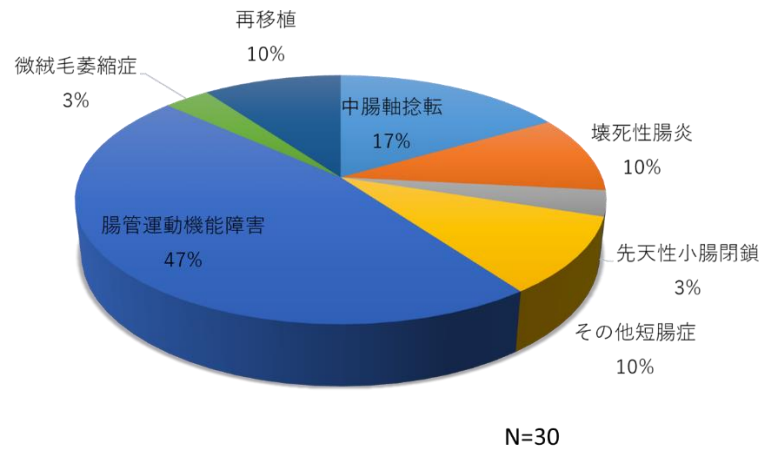


図3. 原疾患

- 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27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、2020年1月28日現在5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

- 2018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89%、5年生存率は72%、10年生存率は54%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82%、60%、41%と短期成績は向上したものの、長期成績はま

だ十分とは言えません。（図 4b）。

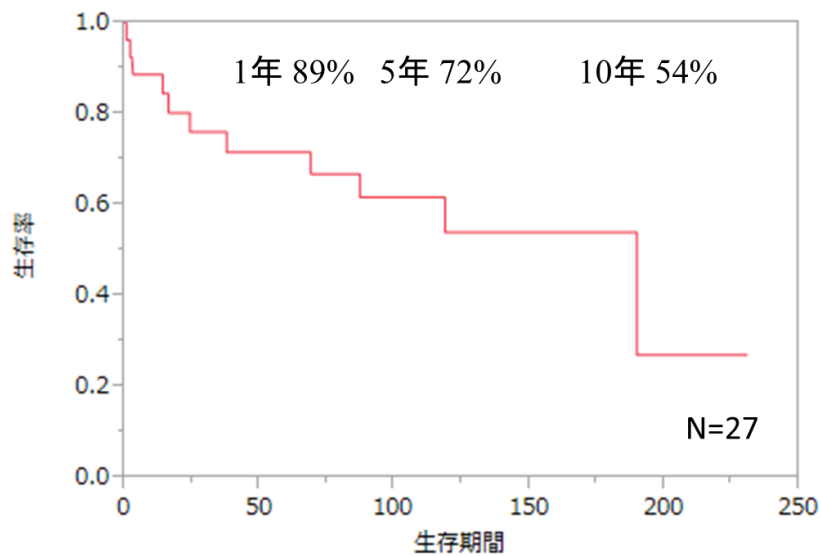


図.4a 患者生存曲線

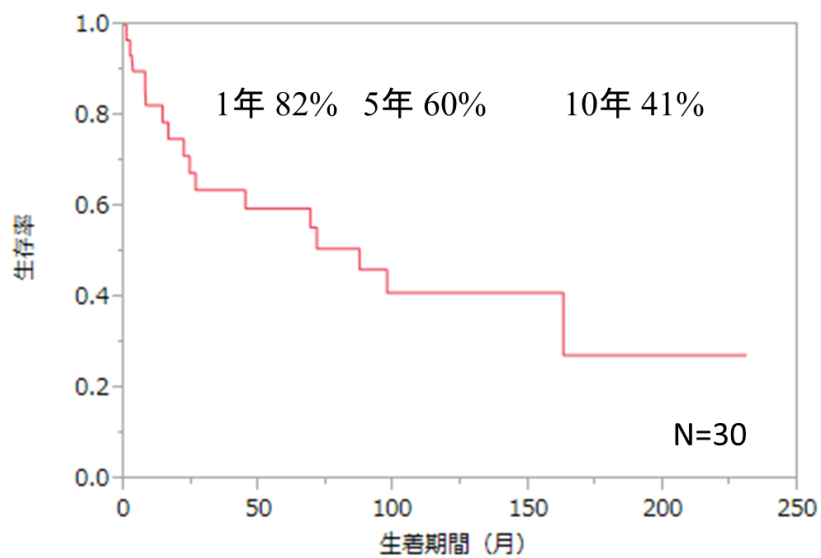


図.4b グラフト生着曲線

- 死亡原因を図 5 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ので、小腸移植の術後では感染症の管理が重要になります。

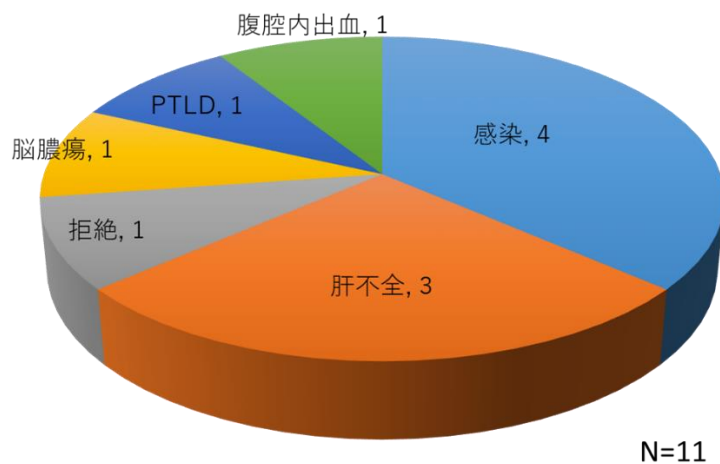


図5. 死亡原因

- 2018 年 12 月現在のグラフト生着患者の小腸移植の効果を図 6 に示します。全員が部分的に経静脈栄養から離脱し、約 70%が経静脈栄養から完全に離脱することが可能でした。常時補液を必要とする患者も約 30%にとどまり、移植小腸が生着すれば腸管機能は維持されていることがわかります。

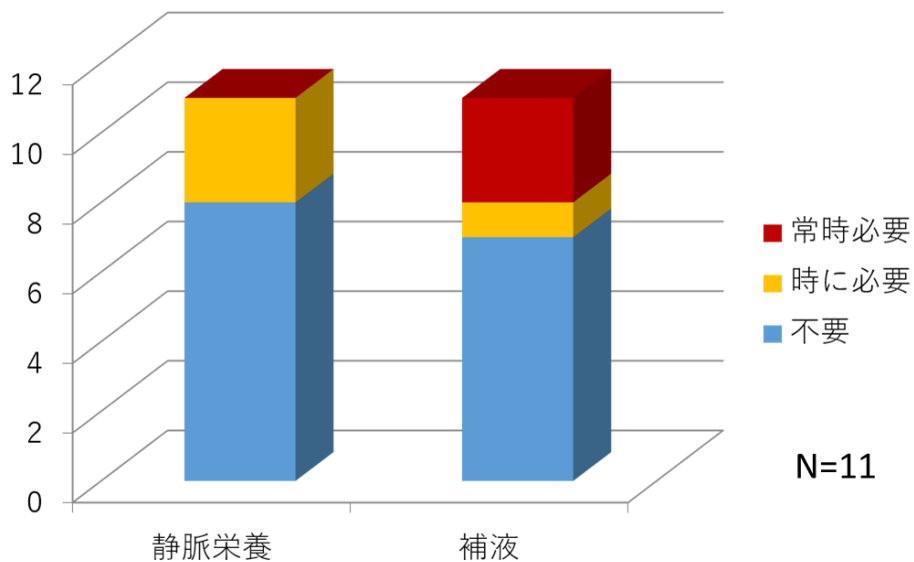


図6. グラフト機能(静脈栄養、補液からの離脱)

- 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小腸

移植後は制限がなく、日常生活に支障のない状態まで回復しています。（図 7）

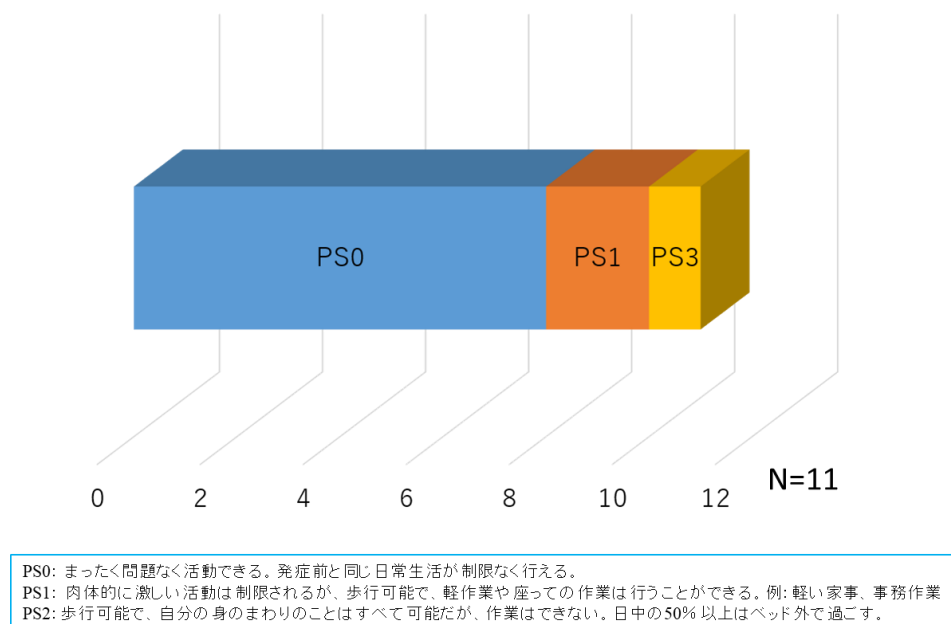


図7. 小腸移植後パフォーマンスステータス(PS)

8. 費用

- 2018 年 4 月より脳死ドナー、生体ドナーともに小腸移植は健康保険でまかなわれます。脳死臓器提供を受ける場合は登録費用や、搬送費用など一部負担いただく費用があります。
- 小児慢性特定疾患など公費負担で医療費がまかなわれていた場合には、そちらも適用となります。

9. 終わりに

小腸移植の成績は1年生存率9割近く、5年生存率が約7割であり、肝障害などの経静脈栄養の合併症に苦しんでいる患者にとっては許容できる成績になってきました。小腸移植が保険診療となったため、適切なタイミングでの移植施設への紹介と、肝不全を伴った患者に対する肝・小腸同時移植の実施や、長期成績の改善が今後の課題だと考えます。

執筆 上野 豪久

VII. 膵島移植

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、さらには生命予後にも影響する場合があります。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と重症低血糖発作からの解放をもたらす治療として位置づけられている低侵襲な組織（細胞）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。現時点（2019 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 として実施されてきました（2019 年 2 月で新規症例登録は終了）。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、その法のもとで安全性を確保したうえで実施されています。
- 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肝内門脈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、安全性が高く合併症の少ない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、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」の成功報告を機に盛んになりました。その後、欧州の幾つかの国やカナダの一部の州では、膵島移植は 1 型糖尿病に対する移植医療の一つとして一般的に実施されており、免疫抑制法の改良等により、その臨床成績は年々改善されてきているとされています。国際的な膵島移植のレジストリーグループである Collaborative Islet Transplant Registry (CITR: <https://citregistry.org/>) に登録された膵島移植症例に基づく報告によると、1999 年から 2002 年までに実施した症例での移植後 3 年でのインスリン離脱率は 27

%であったのに対し、2007年から2010年までに実施された症例では44%にまで改善していました。また、インスリン離脱が維持されていない症例においても、重症低血糖発作からの解放は長期間に維持されることが報告されました。

- 米国では、移植する膵島を生物製剤 (Biologics License Application) として承認するために、標準化された同一の膵島分離工程を設定し、多施設臨床試験が行われました。この試験では、T cell depleting antibody と可溶性 TNF α レセプター製剤を導入免疫抑制療法に、カルシニューリン阻害剤に mTOR 阻害剤またはミコフェノール酸モフェチルを組み合わせる方法を維持免疫抑制療法に採用し、主要エンドポイントである、「移植後1年における血糖コントロールの安定化 (HbA1c 7.0%未満) かつ重症低血糖発作の消失」を87.5%で達成して膵島移植の血糖安定化と重症低血糖発作改善効果を証明しました。現時点での欧米での膵島移植の臨床効果に対する認識は、移植を受けたインスリン依存糖尿病 (主に1型糖尿病) 症例がインスリンから離脱できる可能性を提供することに加え、生命の危機を及ぼすような無自覚性低血糖や重症低血糖発作に苦しむ患者を救う、安全・低侵襲で高い効果を有する治療法であるとされています。
- 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。2019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、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。膵島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歳以下で、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 0.2mg/dL 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（藤田医科大学医学部移植・再生医学内）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。
- 2019 年まで実施されていた先進医療 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。年齢は 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 25kg/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 値の平均値が 10.4%以上、eGFR 60mL/min/1.73m² 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 2018 年 12 月末の時点で延べ 191 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 14 名、辞退者 50 名、待機中死亡 12 名あり、レシピエント候補者として 115 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ていました。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、移植実施施設により提出され特定認定再生医療等委員会等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

- 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 年に初めて臨床膵島移植が実施されました。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。2018 年 12 月までに 86 回の膵島分離が行われ、このうち 50 回が移植の条件を満たしていたため、28 症例に対して膵島移植が行われました。2013 年以降は、脳死ドナーからの提供も可能となり、近年は脳死ドナーからの提供が主となっています。2003 年から 2007 年 12 月までは、本邦でも「エドモントン・プロトコール」に準じて臨床実施されてきました。この間には 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、導入療法にバシリキシマブ を、維持療法はシロリムスを中心に低容量のタクロリムスを組み合わせ、ステロイドは使用しない方法としました。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。この当時の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、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。

- 後述する臨床試験は、新規症例の募集は終了し、今後試験成績の解析が行われる予定で、現時点では試験の臨床結果は報告されていませんが、膵島分離酵素の改良や脳死ドナー膵の導入等も加わり、提供された膵から移植に至る確率は改善が見られます（図 1）。臨床成績においても、複数のインスリン離脱症例や長期生着症例が確認されており、前述の欧米での臨床試験成績に匹敵するものとなることが期待されています。

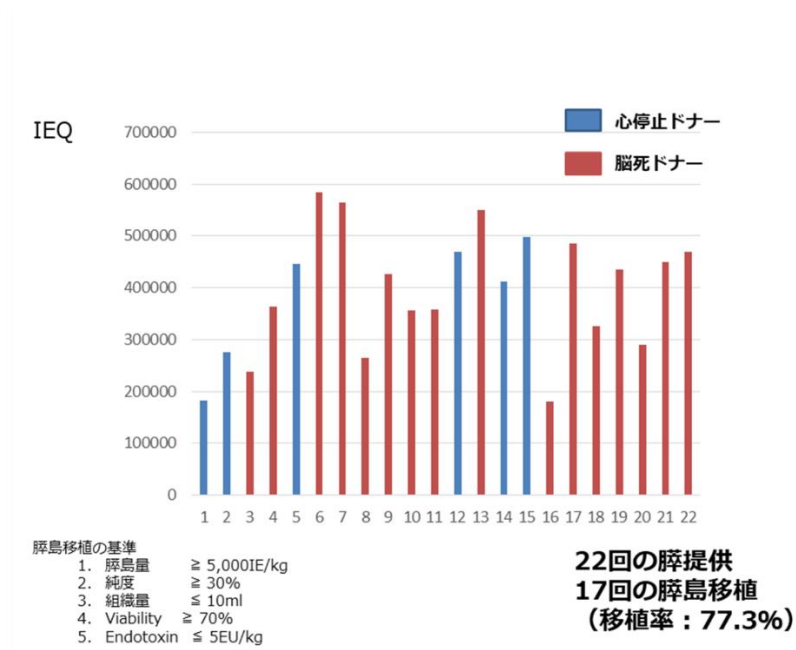


図1. 臨床試験開始後の本邦の膵島分離成績

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率改善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、抗胸腺抗体グロブリン、による導入療法に続いて、低用量タクロリムスに、シロリムスまたはミコフェノール酸モフェチルを用いた維持免疫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ールを取り入れ、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を整備し実施されてきました。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。

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	

図2. 膵島移植臨床試験の免疫抑制プロトコール

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。保険適用部分の詳細は複雑ですので、膵島移植を受ける病院の担当医師にお尋ね下さい。2019 年 12 月の時点では、先進医療 B としての臨床試験は新規登録が終了しておりますので、実施の方法や費用については、各移植施設にお問い合わせ下さい。

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。