

財団法人日中医学協会
2005年度共同研究等助成金—調査・共同研究—報告書

2006年 3月 21日

財団法人 日中医学協会 御中

貴財団より助成金を受領して行った研究テーマについて報告いたします。

添付資料：研究報告書

受給者氏名： 和田洋巳



所属機関名： 京都大学

所属部署： 医学研究科呼吸器外科 職名： 教授
〒 606-8507

所在地： 京都市左京区聖護院川原町54

電話： 075-751-3837 内線： 3837

1. 助成金額： 1,000,000 円

2. 研究テーマ

日中移植医療調査

3. 成果の概要 (100字程度)

日中両国で肺移植をはじめとしての移植医療に関する情報を調査した。その結果を京都大学呼吸器外科主催した「日中移植医療調査シンポジウム」で発表し、お互いに理解を深め、将来移植医療の連携に良い準備になった。一方、今後の協力を進める上で、更なる情報集積などが必要であることも明らかとなり、それを進める必要性も認識された。

4. 研究組織

日本側研究者氏名： 和田洋巳 職名： 教授

所属機関： 京都大学 部署： 医学研究科呼吸器外科

中国側研究者氏名： 田大力 職名： 主任教授

所属機関： 中国医科大学第四附属医院 部署： 胸部外科

研究者氏名 和田洋巳
所属機関 京都大学附属病院呼吸器外科
共同研究者名 田 大力
所属機関 中国医科大学附属第四病院胸部外科

1. 要旨

先端医療である臓器移植を東アジアにおいて有効に進めるにおいては日中間の協力が望まれる。そのためには、まず、日中両国における臓器移植の現状を相互に理解することが重要である。一方、日中間に臓器移植ネットワークを構築する上では、医療システム、行政、法体系、社会的通念、歴史的背景など様々な側面における相違が解決すべき課題となる。本研究ではこれら現状、問題点の把握と理解のため、日本および中国において共同調査と分析を、特に研究者・共同研究者の専門分野である肺移植に関して行った。

Key Word 肺移植、ネットワーク、ドナー、レシピエント、臓器保存液

2. 緒言

臓器移植は代替治療法のない末期臓器機能不全に対する世界的に確立した外科的治療法であるが、臓器ドナー不足、移植後臓器機能不全、拒絶反応などさまざまな問題が未解決である。中でもドナー不足は深刻である。たとえば日本でこれまで登録された移植待機患者数は心臓、肺、肝臓、膵臓、腎臓、小腸を合わせ28185人であるが、実際に移植を受けられたのは2722人と登録患者中わずか9.6%である。しかも、これらの多くは健常ドナーに負担を強いる生体移植、あるいはドナー臓器の損傷(虚血再灌流(傷害)が強く腎など一部の臓器にしか適用できない心停止移植である。この結果、最も望ましい脳死ドナーからの臓器提供は32件、それによる脳死移植手術は121例であり、上記登録者の0.4%に過ぎない。その最大の理由は、社会への周知不足や生死観その他から、我が国では脳死臓器提供に同意される方が殆どおられないことにある。さらに、脳死臓器ドナーが現れても血液型や免疫学的適合性を規定するHLAの不適合や、遠隔地からの長い搬送時間などの理由により使用できないドナー臓器も存在する。

多くの国で臓器移植が行われるヨーロッパでは、貴重なドナー臓器の最大限の活用と最適なレシピエント選択による移植成績向上のためユーロトランスプラントやスカンジアトランスプラントなどの国際臓器移植ネットワークが存在する。これらのネットワークは各国国内ネットワークとも連携を行っている。現在、アジアではこのような国際的ネットワークは存在せず、日本では日本移植ネットワークが活動を行っている。一方、中国でも多数の臓器移植が行われているが、その詳細、ネットワークの存在や活動は未知である。日中間での国際的な移植ネットワークは、両国でのドナー臓器の有効利用、さらには移植医療の進歩、患者福祉の向上に貢献する。さらに、このような取り組みは、将来望まれる環日本海あるいは東アジアにおける移植ネットワーク構築への重要な基盤になりうる。

3. 日中移植医療調査シンポジウム

一年間に渡る両国における調査研究成果を持ち寄り、2006年3月11日、京都大学医学部研究科構内の芝蘭会館において「日中移植医療調査シンポジウム」を開催した。参加者は日本側が、和田洋巳、板東徹をはじめとする京都大学呼吸器外科医師と移植コーディネーター、大学院博士課程学生、京都大学探索医療センター中村隆之、中国側が本研究の共同研究者である中国医科大学附属第四病院胸部外科の田大力である。その他、少数ではあるが、学外の方も参加された。シンポジウムでは日本と中国における肺移植の現状について相互に演題を発表し、日中両国の現状理解と将来の展望について議論を行った。その要旨を以下に示す。

3-1. 『日本における肺移植の現況』

(発表者：京都大学呼吸器外科講師 板東徹)

非常に重症で他に代替治療法の存在しない肺疾患患者に対する肺移植は世界的に確立しているが、臓器ドナー不足や拒絶など解決すべき問題もある。1998年の日本初の生体肺移植術後、始まった日本における肺移植の現況を、主に世界と比較して行った。

【肺移植の歴史】

世界的には1983年、カナダ・トロント大学で臨床肺移植成功し、現在では年間1500例以上、総計で2000例が行われた。一方、日本では1997年、「臓器移植法」が制定され、1998年10月、最初の生体肺移植が岡山大学にて、2000年3月、最初の脳死肺移植、東北大学、大阪大学にて行われた。

【肺移植実施認定施設】

肺および心臓肺移植協議会の認定施設でのみ行われる。東北大学、京都大学、大阪大学、岡山大学の4施設に2005年5月から千葉大学、独協大学、福岡大学、長崎大学の4施設が加わり、現在、8施設が認定されている。

【肺移植の適応】

以下の条件を満たす必要がある。①最大限の内科的・外科的治療でも改善しない。②生命の危険が迫っている。③2年後の生存率が50%未満である。④肺移植によって回復が期待できる。

【適応疾患】

代表的な疾患は、原発性肺高血圧症、特発性肺線維症、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺リンパ脈管筋腫症などである。日本は原発性肺高血圧症と肺リンパ脈管筋腫症が多いのが特徴である。

【術式】

肺移植は、臓器提供者（ドナー）が脳死と生体の場合がある。脳死肺移植には片肺移植、両肺移植がある。一方、生体肺移植は、2名の健常なドナーより、左右の肺の一部を移植する肺葉肺移植である。1998年10月～2005年12月で脳死肺移植24例、生体肺移植49例、合計73例が行われた。脳死ドナーが極めて少ないため生体肺移植が多いことは日本の特徴である。手術数は2001年以降、年間10例前後で横ばいである。

【脳死ドナー不足】

人口100万人あたりの脳死ドナーの数は、欧米は10～20人に対して日本では0.4人に過ぎない。一方、脳死ドナーのうち、肺が移植に用いられる割合は欧米では15～30%程度だが、日本では50%と比較的高く、少ない脳死ドナー肺の有効利用に努めている。新規に年間約40人が日本臓器移植ネットワークに肺移植待機患者として登録される。しかし、年間15人程度が移植手術に至らず、待機中に亡くられる。実際に脳死肺移植に至るのは年間5人にも満たない状況であり、現在、日本では待機患者数が増加する一方である。2006年現在で約120人が登録待機されている。

【術後成績と生活の質】

世界での肺移植の術後1、3、5年生存率はそれぞれ70、50、45%程度であるのに対して、日本では84%、79%、77%と良好である。術式別の生存率では生体肺移植、脳死両肺移植、脳死片肺移植の順に良好である。一方、移植待機患者で、移植を受けられない患者の5年生存率は30%に満たず、肺移植数増加による末期呼吸不全患者の生存率向上が期待される。肺移植術後について80%以上は呼吸困難を感じないか、軽度感じる程度であった。また、80%以上の患者はなんらかの形で社会復帰が可能であった。

【移植臓器の分配、情報管理】

日本では国の認可している唯一の組織である（社）日本臓器移植ネットワークが行う。公平公正な移植医療の実現、移植医療の普及啓発、移植希望者の登録とデータ整理などを行うため臓器移植ネットワークが存在する。24時間体制でドナー情報への対応を行う。全国8箇所に移植ネットワーク支部があり、組織は主に移植コーディネーターから構成される。現在、移植コーディネーターは認定資格ではないが、移植に関する専門的な活動や患者サポートを充実させるためコーディネーターの資格化が望まれる。

【今後の日本における課題】

深刻なドナー不足を改善するため今後、より一層の移植医療の啓蒙、心停止後臓器提供の可能性の模索や法改正など新たな取り

組みが必要と考えられる。

3-2. 『中国における肺移植の現況』

(発表者：中国医科大学附属第四病院胸部外科主任教授 田大力)

中華医学会臓器移植学会のデータを主な情報源として調査を行った。

【中国における肺移植の歴史】

1979年北京結核病研究所にて第1例目の片肺移植が行われたが、免疫抑制剤や手技的な問題から成功しなかった。1995年以降も単発的に肺移植が行われていたが、良好な成績は得られなかった。2002年以降、海外で臨床経験をもつ医師の帰国により症例数が増加し、2002年以降、34例の肺移植が行われた。移植施設は4施設で、無錫市胸科医院18例、上海肺科医院11例、大連大学附属医院3例、瀋陽陸軍医院2例であった。

【レシピエント選択基準】

虚血時間が8時間以内、ABO式血液型が一致、待機期間(長期待機患者を優先)、術式(両肺・片肺・心肺の順に優先)など世界的なレシピエント選択基準に準じて行う。さらに移植費用(約1,000万円)の支払能力も選択基準になる。従って中国では多くの患者が経済的理由から移植手術に至らないケースが多い。

【肺移植患者の原疾患】

肺炎腫17例、肺線維症7例、気管支拡張症4例、硅肺3例、アイゼンメンジャー症候群1例、肺リンパ脈管筋腫症1例、不明1例(計34例)であった。

【術後管理と手術成績】

人工呼吸管理を18~72時間、離床は術後3日目に行う。術後の在院期間は1~3ヶ月程度である。34例中29例が現在生存中で、移植後生存期間は1年以内:16人、1~2年:7人、2~3年:6人である。死亡例は5例で、多くが術後1月以内であった。死因は術後出血、急性拒絶反応、感染、肺梗塞、および、乳び胸であった。生存例を含めて、全例で急性拒絶反応を認めしたが、多くはステロイドパルス療法が奏功した。

【中国におけるドナーおよびレシピエントの管理、臓器の分配、移植希望患者の登録方法】

現在、中国には全国的な臓器移植ネットワークは存在しない。ドナー情報は各省の衛生庁、市衛生局が管理し、ドナーが発生すると衛生庁または衛生局が各移植施設へ連絡をとる。レシピエントについては各移植施設で、移植希望患者の登録、情報管理を行い、ドナー臓器申請を各省の衛生庁または市衛生局に提出する。

【今後の改善点】

中国では肺移植に約1000万円の費用自己負担が必要であるため治療費が支払えず移植を断念するケースが多い。今後、経済的負担を軽減する医療保険の適用が望ましい。また、移植後3年以上経過した患者が今後出てくるため、移植術後長期生存成績の向上のために、慢性拒絶反応の診断と対策、退院後及び外来通院指導の強化が必要である。

3-3. 『新しい臓器組織保存液 ET-Kyoto 液の開発と臨床応用』

(発表者：京都大学探索医療センター助手 中村隆之)

肺、腎臓、肝臓、心臓、脾臓、腸管などの末期機能不全患者に対する臓器移植は世界的に臨床医療として既に定着している。例えば、肺移植は全世界での年間手術数が1500例を超え、末期呼吸不全に対する唯一の治療手段としてその有用性が確立している。本邦においても1997年の脳死移植法成立後、1998年に初の生体肺移植、2000年には初の脳死肺移植が施行され、これまでの術後5年生存率は50%程度であり、これは他に有効な治療法が存在しない病態に対する治療法として、ある程度満足しうる治療成績である。しかし、急性・慢性拒絶、免疫抑制に伴う感染症、移植後臓器機能不全(primary graft failure)など、解決すべき合併症も多い。

このうち、primary graft failureは肺移植後、特に早期に発生し、術後30日以内における主たる死亡原因である。多くの場合、primary graft failureは臓器血流の途絶(虚血)と再開(再灌流)に起因する臓器傷害、すなわち虚血再灌流傷害に起因すると考えられて

いる。このため、虚血再灌流傷害を軽減する信頼性の高い臓器保存液の開発は、移植術後の臓器機能を改善し手術成績の向上をもたらす。

また、移植医療に提供される臓器の不足（ドナー不足）は深刻であり、待機リストに登録されながら移植手術を受けることなく死亡される患者も多い。このドナー臓器不足、とくに脳死ドナー不足の原因として、まず、移植医療や脳死判定に対する社会的認知が十分でないことがあげられる。同時に、肺移植においては約10時間以内という虚血時間の限界から、遠隔地に発生した脳死患者から提供される臓器（マージナルドナー）を有効利用できないこともドナー不足を助長している。すぐれた臓器保存液の開発は、マージナルドナーの利用を可能にすることで、ドナー不足の軽減にも寄与する。

このため、京都大学呼吸器外科はより信頼できる新たな臓器組織保存液ET-Kyoto液の開発を行った。ET-Kyoto液は、細胞保護作用を有する非還元性二糖類トレハロースと細胞外液型（=低カリウム濃度）電解質組成を特長とする。ET-Kyoto液は当初、肺保存液として開発され、動物実験では20時間の肺保存の成功をもたらした。この成功を受け、京都大学呼吸器外科ではこれまで既に6例の臨床肺移植にET-Kyoto液を使用している（2006年3月現在）。

さらに、近年、ET-Kyoto液の有効性は、肺のみならず、腎、肝、膵島、切断肢指などの保存において証明され、これら臓器の臨床移植手術に応用されている。

今後は、臨床症例数を増やし科学的解析を行うことでET-Kyoto液の有効性を更に立証したい。また、臨床他用途、バイオ・再生医療研究など、周辺分野でもET-Kyoto液の適応拡大、有効性の確認を行い、よりよい医療の実現に貢献したく考えている。

日中移植医療協力の観点においては、中国でもET-Kyoto液の有効性をまず実験的に確認していただき、その上で、臨床応用の可能性を検討したい。ET-Kyoto液の使用により日中両国間でのドナー臓器の移送が可能となれば、ドナー臓器の有効な利用が可能になり、日中、更には東アジア圏での移植医療の質的向上につながるものと期待される。

3-4. 『中日両国医療施設共同肺移植の可能性』

（発表者：中国医科大学附属第四病院胸部外科主任教授 田大力）

日中間での技術交流は両国の移植医療に利益をもたらすと考えられる。共同研究者である田大力は、日本語が堪能であり、所属する中国医科大学第4病院と、京都大学呼吸器外科の技術交流、情報交換の重要性を再確認した。同病院ではまだ肺移植が行われていないが、最初の数例において京都大学呼吸器外科による援助（手術手技、術後管理）を得て良好な成績を得ることは、今後、中国での肺移植医療推進のため非常に有用であると考えられた。

4. 結語

本研究では日中両国における移植医療、特に肺移植の現状に調査を行い、互いの情報交換を行った。移植に関する情報の多くが非公開な中国での現状を把握することができ、貴重な知見を得た。それと同時に日本での移植医療の現状についての情報はこれから移植医療を推進しようとする中国にとっても参考になったと考える。

同時に、移植医療先進国である欧米における医学、医療、行政、社会など各側面における情報を更に集積し、それを、日中両国において咀嚼・吸収することの重要性が認識された。

今後、日中両国における移植医療の普及と定着を目指す上で両国の現状や問題点の相互理解と情報共有するためのネットワーク構築は大きなステップになる可能性がある。今回の共同研究において確立された相互理解協力体制をもとに、このネットワークの構築実現を目指して、今後も積極的に共同研究を進める必要があると実感された。