

## 改正臓器移植法施行後の心臓移植の現況

五 條 理 志\*

## はじめに

1967年に南アフリカで心臓移植が初めて行われ、翌年の1968年に札幌医科大学にて日本での第一例目の心臓移植が行われた。後に和田移植と呼ばれるこの第一例目の倫理的な問題、Due Processの問題などが大きな障害となって、我が国においては心臓移植が再開されるには、その後31年、1999年2月まで待たなければならなかった。再開までの道のりの困難さはその長さばかりでなく、関係者の尽力は語り尽くせない程に大きく、1997年10月に“臓器の移植に関する法律”が制定されるまでには、忍という心なくしては通ることは出来なかったであろうと推察される。2009年には、世界の中で厳しすぎる条件を有する臓器移植法が改正さ

れ、翌年2010年7月17日に改正法<sup>1)</sup>が施行されるに至った。改正法が施行されるまでには、86人の脳死ドナーからの臓器提供が行われ、69症例の心臓移植手術が実施された(図1)。改正法後、2011年の1年間の間に脳死下臓器提供は44人から行われ、心臓移植は31症例で実施されている。約13年間の実績の半分を1年で行った数字であり、その急増ぶりは明らかである。移植待機日数は、当初、短縮すると期待されていたが逆に患者数の増大があり、1,000日に及ぶ待機をせざるを得ない状況になっている。

心臓移植と車の両輪と例えられる人工心臓治療は、2011年4月に埋込み型補助人工心臓が保険診療の下で使用可能となった。ただ、その適応は心臓移植へのブリッジ(Bridge to Transplantation: BTT)

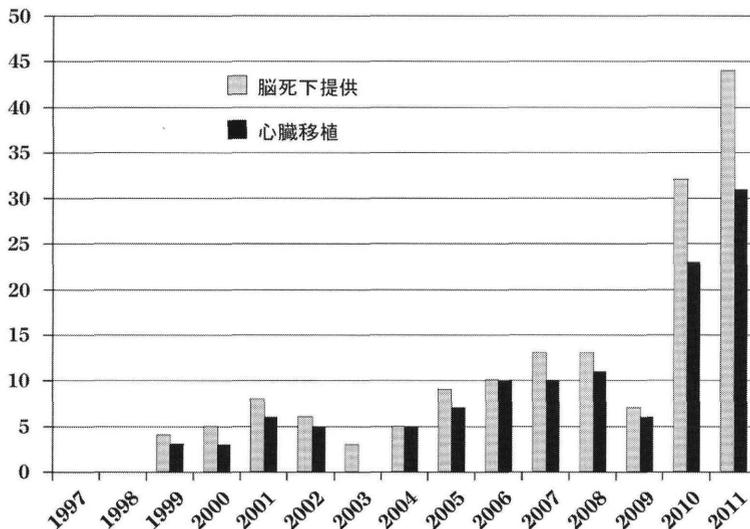


図1 脳死下臓器提供と心臓移植の推移

\*京都府立医科大学大学院医学研究科人工臓器・心臓移植・再生医学講座

表1 旧臓器移植法と改正法の比較

	旧法	改正法
脳死の取り扱い	臓器移植の場合にのみ脳死を人の死とする	脳死を一律に人の死とする
法的脳死判定と臓器提供要件	本人の書面での意思表示及び家族が拒まない時又は家族がいない時	1. 旧法と同じ 2. 当該者の意思不明の時は、家族が拒まない時又は家族が書面にて承諾している時又は家族がいない時
15歳未満の脳死臓器提供	不可	可能
親族への優先提供	不可	可能
普及啓発活動	記載なし	運転免許書及び医療保険の被保険者証等に意思表示の記載を可能とする等の施策を講ずるものとする。
被虐待児への対応	記載なし	虐待を受けた児童が死亡した場合に臓器が提供されることのないよう適切に対応・措置を講ずるものとする。

のみである。日本におけるそれまでの体外設置型補助人工心臓の装着手術件数は、1年間で70~90位で推移していたが、この保険償還を機に手術数は著増している。現在、重症心不全治療は転換点にあり、治療の選択肢が増えると共に、それぞれへの Accessibility も良くなったことは、患者にとって大きな福音となっている。その一方で、体外式補助人工心臓装着を余儀なくされた症例において、心臓移植非適応という状況に追い込まれる患者が発生している。この病態にどう対処していくか、ただ目を瞑るのか、新たな治療戦略の開発を積極的に急ぐのか、まだこの病態へのアプローチは話しの遡上にも登っていないようであり、本稿の後半で取り上げてみたい。

#### 改正法で変更された点(表1)

1997年10月16日に施行された旧臓器移植法は、諸外国に比べて脳死体からの臓器提供に関する規定が厳しすぎるとの意見があり、臓器移植実施状況を考慮しながら法律施行後3年を目途に見直すことになっていた。しかし、脳死ドナーの提供数は年間1桁に留まっていたにも拘らず、改正法が可決されたのは2009年7月13日であった。

改正の大きな論点は、脳死の取り扱いであった。改正法第六条には“医師は、次の各号のいずれかに該当する場合には、移植術に使用されるための臓器を、死体(脳死した者の身体を含む)から摘出することができる。”とされ、同条第2項の「脳

死した者の身体」とは以下の“その身体から移植術に使用されるための臓器が摘出されることとなる者であって”の部分が削除され、“脳幹を含む全脳の機能が不可逆的に停止するに至ったと判定された者の身体をいう。”に直接繋がられ、脳死を一律に人の死とすることが定められることとなった。次に、法的脳死判定と臓器提供の要件としては、旧法では本人の書面での意思表示があり、且つ、遺族が摘出を拒まない時または遺族がいない時と定められていたが、改正法では、旧法の条件に加えて、死亡した者が臓器を移植術に使用されるために提供する意思がないことを表明している場合以外の場合(意思不明の場合)は、その者の家族が当該判定を拒まない時、書面により承諾している時、または家族がいない時としている。更に、旧法における「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針<sup>2)</sup>では書面による意思表示の有効性について、“民法上の遺言可能年齢等を参考として、法の運用に当たっては、15歳以上の者の意思表示を有効なものとして取り扱うこと。”と定められてきたが、改正法では追加されて要件により、その年齢制限が撤廃された。これにより小児心臓移植の道が開かれることとなった。

もう一つの大きな改正点は親族への優先提供である。改正法第六条の二に、“移植術に使用されるための臓器を死亡した後に提供する意思を書面により表示している者又は表示しようとする者は、その意思の表示に併せて、親族に対し当該臓器を

優先的に提供する意思を書面により表示することができる。”とされた。指針では、親族優先に関して最も懸念された自殺防止に関して、“親族のうちに移植希望者登録をした者がいる者が親族へ臓器を優先的に提供する意思を書面により表示している場合に、当該意思表示を行った者が自殺を図った時には、親族への優先的な臓器の斡旋は行わないこと。”とされている。また、“臓器の提供先を特定の者に限定する意思が書面により表示されており、そのほかの者に対する臓器提供を拒否する意思が明らかである場合は、親族に限定する場合も含め、当該意思表示を行った者からの臓器摘出は見合わせること。”とされている。他に、普及啓発活動を講ずること、および被虐待児からの臓器を提供されることがないように適切に対応することなどが定められた。

法的脳死判定マニュアル<sup>3)</sup>も改正法と同時に改定され、脳死下臓器提供の流れにおける主治医側の対応と連絡のフローチャートが例示され、判定医資格、脳死下臓器提供の施設条件、前提条件、除外例が再整理された。大きなポイントは、旧法における指針第4条第1項において“臨床的脳死”と言われた状態を削除した点である。この用語は、指針の中で施行規則<sup>4)</sup>の“自発呼吸の消失を除く”という表現が臨床的脳死診断においては自発呼吸の消失は必要としないという誤解をもたらしていた。本来は、自発呼吸の消失を確認するための無呼吸テストを除くという文言にすべきであった。新しい法的脳死判定マニュアルでは、深昏睡、瞳孔の固定(瞳孔径が左右共4mm以上)、脳幹反射(対光、角膜、毛様脊髄、眼球頭、前提、咽頭、咳反射)の消失、平坦脳波の確認の後に無呼吸テストを行う上での実施要領が詳細に示された。更に聴性脳幹誘発反応を取り入れることが推奨され、小児の場合の無呼吸テストの要領も示された。

### 心臓移植の医療経済

法的脳死判定を行うことは、法律・施行規則・指針に則った手順を遵守することが求められる。その上で、脳死下臓器提供も同様に行われなければならない。臓器移植関連学会協議会が2010年3月に“臓器移植法改正後の移植医療の体制整備に関する提言”において指摘しているように、適切

な取りとオプション提示、更には規定された手順に則った臓器提供を可能とするには人的資源の投入が不可欠であり、そのための原資を病院は得なければならない。その費用をどのように賄えるかは挙げて国策によると考えると述べられており、臓器移植を適切に推進するためには、更なる経済的な裏付けが求められる。2010年の保険診療報酬改定で心臓移植手術：1,431,400円、心臓採取：612,000円、脳死臓器提供管理料：142,000円とされた。また、心臓摘出のために派遣された医療チームの交通費等の実費は療養費払いとなった。海外渡航心臓移植に必要とされる費用は年々増加しており、8,000万円～2億円を必要とすることから考えると、我が国の移植システムがいかに医療者の善意に頼ったシステムであるかが見て取れる。このように移植医療が高いコストを要求するシステムであることが示されているが、移植が適切に行われなかったことによる重症臓器不全管理に要する医療費も莫大である。限られた症例数ではあるが許らの報告<sup>5)</sup>によると、重症心不全の内科的治療コストは189万円/月で、体外設置型補助人工心臓治療周術期コスト(～3ヵ月)は1,493万円、それ以降は230万円/月であるのに比較して心臓移植周術期コスト(～3ヵ月)は878万円/月、それ以降の外来加療に移行してからのコストは59～76万円/月(6ヵ月単位での平均コストとして示されている)であった。

必要コストのみでなく診療サービスの社会経済的な価値の評価として、費用対効果などのパフォーマンス分析が澤らによって報告されている<sup>6)</sup>。ある診療技術によって獲得される生存年数と効用値を積分する質的調整生存率(Quality adjusted life-year: Qaly)に対する診療コストが、海外では算出されており、移植医療の妥当性が示されている。また、障害調整生存年数(Disability adjusted life-year: DALY)という指標が投入医療費用との関係で分析されている。このDALYはある疾患の損失生存年数と障害生存年数の和として算出される。この指標を用いて我が国の腎不全治療が検証され、死体ドナーからの腎移植が2,322,000円/DALYであり、透析療法が9,564,000円/DALYと報告されている。これらのデータからは腎臓移植の代替医療に対する優位性が示された。今後は我が国の医療水

準における重症心不全に対する移植医療・人工臓器治療と内科的治療の医療経済的な観点から見た具体的なデータの抽出が重要となると考える。

### 心臓移植の適応と Due Process

心臓移植レシピエントの適応基準・除外基準および Due Process としての評価判定システムから見てみたい。日本循環器学会心臓移植委員会が定めた適応疾患は、従来の治療法では救命ないし延命の期待が持てない重症心疾患で、具体的には拡張型心筋症および肥大型心筋症拡張相、虚血性心筋症などで、その他に、日本循環器学会心臓移植適応検討委員会で承認する心疾患と定義されている。適応条件は、不治の末期的状態にあり、①長期間または繰り返し入院治療を必要とする心不全、② $\beta$ 遮断薬/ACE 阻害薬を含む従来の治療法では NYHA III/IV から改善しないもの、③現存するいかなる治療法でも無効な致死性不整脈を有するもののいずれかを満たす必要があり、且つ、60歳未満が望ましく、本人および家族の心臓移植に対する十分な理解と協力が得られることが条件として挙げられている。International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) のデータベース<sup>7)</sup>によれば、既に世界では60歳以上のレシピエントがほぼ1/4を占めるに及んでおり、最近では70歳以上の患者への心臓移植も無視できない数になってきている。高齢化社会をいち早く迎えた我が国も、現在、直面している問題である。

現状において問題として取り上げられるのは、絶対的除外条件である。①肝臓・腎臓の不可逆的機能障害、②活動性感染症、③肺血管抵抗が6 wood unit 以上の肺高血圧、④薬物依存症、⑤悪性腫瘍、⑥HIV 抗体陽性者が上げられており、相対的除外条件としては、①腎・肝機能障害、②活動性消化性潰瘍、③インスリン依存性糖尿病、④精神神経症、⑤肺血管閉塞病変、⑥膠原病が上げられている。明文化はされていないが、アミロイドーシスは絶対除外疾患に当たり、心サルコイドーシスは心臓に限局している場合に於いてのみ、相対適応と考えられている。肝臓および腎臓の障害においては、検査データだけでなく、その病態如何によって可逆性の有無が判断されている。

心臓移植レシピエントへの登録の Due Process としては、レシピエントを診療している施設で適応検討をされた上で、心臓移植実施施設(2012年3月現在、11歳以上の患者に関しては、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、岡山大学、10歳以下の患児に関しては、国立循環器病研究センター、大阪大学、東京大学)へ紹介し、心臓移植適応検討委員会が開催され評価が行われることとなる。心臓移植適応と判断された場合には、日本循環器学会心臓移植委員会の心臓移植適応検討小委員会に申請書が提出されることとなる。この委員会は評価委員が12人で幹事が2人の合計14人で構成されており、最終的な判断が下される。適応と判断された症例は日本臓器移植ネットワークに登録されることとなる。

非常に慎重であるが故に、一定の時間を要するシステムであり、迅速性を要求する場合にはこの Due Process が律速段階となる。埋込み型補助人工心臓の適応は Bridge to Transplantation のみに限定されており、且つ、日本臓器移植ネットワークに登録もしくは登録申請中の移植希望患者に限られているが、カテコラミンを上げていかなければ循環動態を維持できない病態には、この Due Process に従って埋込み型補助人工心臓の適応を得ることは極めて困難である。しかし、この病態を体外式補助人工心臓の適応とすることで、アウトカムデータ・Quality of Life は確実に低下すると考えられる。慎重さと迅速性のバランスをどのように取って、システムをより良いものにしていくか、常にテクノロジーの進歩を吸収しながら、再考を続けることが必要とされる仕組みではないかと考える。

### 心臓移植の実際

世界の心臓移植の統計は ISHLT の2010年の報告では、移植後の Half-Life が13年という数字が報告されており、重症心不全に対する最後の砦としての確固とした地位を築いている。しかし症例数は、アメリカでは1990年ごろより2,000~2,500例でプラトーの状態となり、ヨーロッパでも2,000年頃より1,000例程度で横這いとなり、ドナー不

足は依然大きな問題で今もなお解決法が模索されている。日本では、2011年12月の段階で累計120症例の心臓移植が施行された<sup>8)</sup>。移植を受けた全ての症例は、術前の医学的状態の緊急度が非常に高い Status 1(機械的補助循環によるサポート, 人工呼吸器を必要とする状態, ICUに収容されていてカテコラミンに依存した循環動態)であり, 中でも106症例(88.3%)が補助人工心臓装着症例であった。アメリカの統計では Status 1は65%で, 補助人工心臓装着症例が45%であることと極めて対照的である。また, その待機期間も Status 1で851日, 補助人工心臓装着患者に限れば882日となっており, アメリカの対応する待機期間である56日および50日とは大きな隔たりがある。改正法によって待機期間は縮小するとの予想もあったが, データはそれとは反対に若干ではあるが増加している。また, 待機患者数は改正前には右肩上がりの増加を示していたが, 改正法施行により心臓移植が増加したことにより, 一旦は170名位で頭打ちになったかのようなデータが示されたが, 現在は再び新規登録患者数が急増し始め2011年11月のデータでは198名の待機患者登録がある(図2)。改正法によって移植が可能となった小児への心臓移植は, 2011年中では10代の男児に2症例行われたが, 10歳以下の症例には未だ施行例はない。改正法の1つの契機となった2008年5月に出された“イスタンブール宣言”(臓器移植は自国内で行うようにという指針)<sup>9)</sup>により, ヨーロッパ全土とオーストラリアは日本人の移植を引き受けないと決定し,

受け入れを行ってくれる国はアメリカとカナダの2国のみになっている。アメリカ・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%を外国人に対する移植枠として使用することが許されている。これは, 当該国籍を有しない人が脳死臓器提供を行う割合が10~15%を占めることが, 当該国籍を有しない人に対して脳死臓器移植を行う Rationale となっている。故に, 軽々に移植ツーリズムの如き金銭によって, 他国への臓器移植を求めるべきではないが, 小児心臓移植の停滞の現実を知れば, 親はもちろん主治医となった場合には渡航移植のサポートを選択する気持ちは十分に理解できる。総論反対・各論賛成の矛盾した行動を取らなければならないというのが, 現実の臨床の状況ではないかと考える。この状況が1日も早く解消されることをすべての関係者が望んでいると思う。

治療成績は, 症例数が欧米に比し極めて少ないにも拘らず, 5年生存率が94.9%と極めて良好である。この数字は, 諸外国の心臓移植のエキスパートが一様に驚愕し, 俄には信じない程の良好な成績である。前項で見た世界に類を見ない厳格な評価システムと心臓移植の優れた成績をもってしても, 人口に占める心臓移植提供数は改正法前が0.05と主要国の中で最低であり, 改正後もその数字は改善して0.37になったとはいえ, 依然として最低であり続けている(図3)。上位はオーストリアで8.6, アメリカ7.3であり, アジアでは台湾が3.7, 韓国が1.3という数字が報告されており, 日本

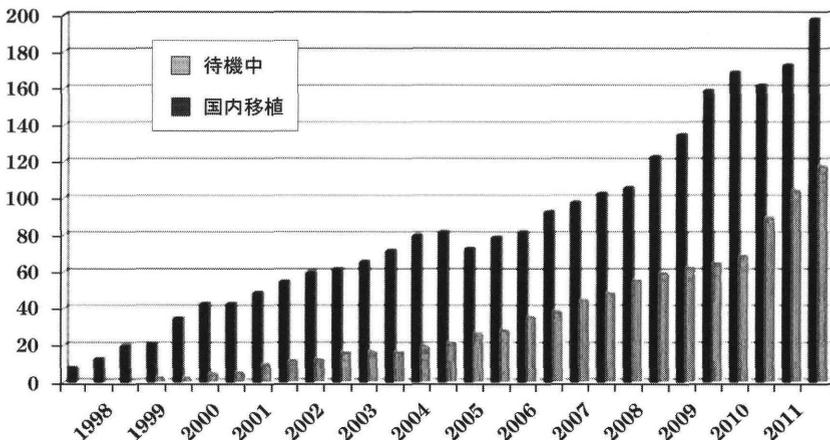


図2 心臓移植登録患者の推移 (臓器移植 FactBook2011 より)(2011.11.30 現在)

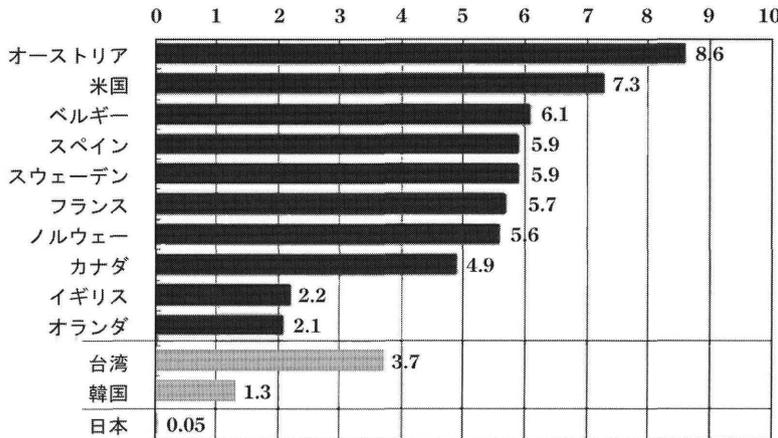


図3 2009年の人口100万人当たりの年間心臓提供者数(臓器移植 FactBook2011より)

From Transplantation Procurement Management (TPM): International Registry Organ Donation and Transplantation

の低い提供数はアジア特有の環境因子によるものでないと考えられる。かくの如き日本における脳死への根強い漠然とした拒絶感とでも言える感情は1つの原因に帰結させることはできない。世代交代が進んでいく中で、徐々にこの数字が世界標準に近づいていくのか、それとも改正法後の0.37という値に留まり続けるのか、人工心臓治療や再生医療といった進展著しい領域の展開にも大きく依存するところであろう。

心臓移植はサイクロスポリンの発見以来、革新と言えるほどのテクノロジーのブレークスルーが起こっていない。ISHLTが毎年報告しているアウトカムデータを見ると、移植早期1年未満のInitial Dropが徐々に改善しているが、中長期の生存率のスロープの傾きは大きくは変わらないことが、如実にその事実を語っている。もちろん、より良い免疫抑制剤の開発は日々進展しており、新しい薬剤が市場に投入され、困難な病態を克服できるようになっている事実はある。しかし、Xenotransplantationもブタの内在性レトロウイルスの問題が大きく影響し研究は縮小している。小動物においては、様々な系で生じる免疫寛容は、ヒトでの臨床プロトコールとしては腎臓移植+骨髄移植のみが細々と行われているに過ぎない。ただ、心臓移植という方法論の中で、2008年に技術革新の可能性が報告された。一時期、Non-heart beating donorからの心臓移植の可能性が熱心に研究された時期があったが、今は波が引いた領域となっている。この心停止後の心臓を再利用して、臓器まるごと

の脱細胞化とそれに引き続く再細胞化による臓器再構築を目指すものが、Whole Organ Tissue Engineeringというテクノロジーである。既に小動物の心臓ではFeasibilityが確認されており、大動物でも肝臓ではその実用性が示され始めている。他の実質臓器においても同じ方法論が可能なのかどうかが非常に有望な研究として注目されている。

### 補助人工心臓治療

心臓移植を考える時には、重症心不全治療のもう一つの柱として欧米では確立している人工心臓治療の状況を見る必要がある。先にも見たように心臓移植のほとんどが補助人工心臓装着症例であり、補助人工心臓治療のゴールは現在のところ心臓移植と、僅かな可能性としてBridge to Recoveryの結果としての補助人工心臓からの離脱である。埋込み型補助人工心臓の適応はBTTのみであることから、2つの治療は常にセットで考えなければならない。

日本においては欧米に遅れること10年余り、2011年4月に埋込み補助人工心臓が保険償還された。それまでは、主に心臓移植認定施設が、細々と唯一使用可能な体外設置型補助人工心臓である東洋紡VAS(現:Nipro VAS)を使用して、なんとか重症心不全の治療を行ってきた。埋込み型補助人工心臓の適応を検討する上で、アメリカで考案されたINTERMACS(Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support)の分類<sup>10)</sup>は、体外式補助人工心臓との使い分けを考える上にお

いても特に有用である。今までの心不全への薬剤の効果を見るための大規模臨床試験が扱ってこなかった非常に重篤な病態が適切に分類され名付けられている。この中で、Profile 1~3 および 4 に致死性不整脈を合併した病態 (Profile 4a) が補助人工心臓の適応と考えられ、Profile 1 は病状が重すぎることより、Bridge to Decision というスタンスで、体外式補助人工心臓の適応と考えられている。Profile 2~4a に関しては、基本的には埋込み型補助人工心臓の適応を検討し、除外条項に抵触する場合や社会的条件が満たされない場合には体外式補助人工心臓の適応を考慮することになる。

埋込み型補助人工心臓が定期的に植え込まれる時代が到来し、より多くの重症心不全の患者への福音となっている。一方で、INTERMACS Profile 1 への対応は依然として体外設置型補助人工心臓であり、Profile 3 を中心とした病態を有する患者を受け入れていても、一定の割合で Profile 1 の患者も紹介されることとなる。どの段階で No return との判断を下すのかは非常に難しく、施設の経験・人的資源を下に判断が下されることとなる。議論となるのは、年齢の問題と多臓器不全の存在である。

年齢の問題は先に論じたが、心臓移植適応の除外条件の中で、不可逆な肝・腎機能障害という項目があり、Inclusion Criteria に適合しても、これに抵触する患者は少ないながらも発生することがある。慢性に重症心不全に罹患している患者は多かれ少なかれ、低心拍出量から他臓器にも障害が及ぶ場合が多い。一方、クラッシュした急性心不全は多くがうっ血性肝不全および腎前性腎不全を合併する。このような心不全に対して、体外式補助人工心臓装着が行われた場合、肝・腎不全もしくは機能障害から離脱できるかどうか、術前データからは判断が困難である場合が多い。結果的に体外式補助人工心臓装着術後に肝機能障害が遷延したり、慢性血液透析になった場合、心臓移植適応が承認されず、心臓移植はもちろん埋込み型補助人工心臓も BTT のみの適応である故に、埋込み型補助人工心臓へのコンバート (Bridge to Bridge) も不可能となる。院内管理を条件とされている体外型補助人工心臓を装着した患者にとっては、出口

が見えない状況に陥る。

また、重篤な中枢神経障害も心臓移植の除外条件である。現在まで補助人工心臓治療の中心であった体外式補助人工心臓治療の経過の中で、合併症として最も多いものの1つが脳梗塞・脳出血による中枢神経障害である。それが重篤となった場合は、BTT を目的に人工心臓治療を行っている場合でも、心臓移植待機リストから取り下げざるを得なくなる。肝・腎不全の場合同様に、病室が終の住処とならざるを得ない状況が生じてしまう。このような患者に対しては、BTR を目指す統合治療<sup>11)</sup>の確立こそが構築されなければならないと考える。

## 文 献

- 1) [http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law\\_manual/pdf/organtransplant-law.pdf](http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/pdf/organtransplant-law.pdf)
- 2) <http://www.jotnw.or.jp/jotnw/pdf/pdf12.pdf>
- 3) [http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law\\_manual/pdf/noushi-hantei.pdf](http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/pdf/noushi-hantei.pdf)
- 4) [http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law\\_manual/pdf/organtransplant-law2.pdf](http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/pdf/organtransplant-law2.pdf)
- 5) 許 俊鋭, 小野 稔, 西村 隆ら: 各臓器移植分野における医療経済 心臓移植の医療経済. 移植 2009; 44: 10-7.
- 6) 田倉智之, 澤 芳樹. 臓器移植の発展に向けた今後の経済的なあり方. 移植 2009; 44: 60-7.
- 7) Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report - 2011. J Heart Lung Transplant 2011; 30: 1078-94.
- 8) 福嶋教偉. 移植法改正後の臓器提供の現状. 臓器移植 FactBook2011. 日本移植学会
- 9) 日本移植学会アドホック翻訳委員会. Human organ and tissue transplantation - Report by the Secretariat - ヒトの臓器と組織の移植 - 事務局報告 -. 移植 2011; 46: 198-217.
- 10) Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, et al: INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. J Heart Lung Transplant 2008; 27: 1065-72.
- 11) Gojo S, Kyo S, Nishimura S, et al: Cardiac resurrection after bone-marrow-derived mononuclear cell transplantation during left ventricular assist device support. Ann Thorac Surg 2007; 83: 661-2.