

会長講演

日本の臓器移植と勤労者医療

深尾 立

千葉労災病院院長

(平成 23 年 3 月 25 日受付)

本日御司会の清水信義先生は岡山大学で肺移植を推進され、日本移植学会では学会誌の編集委員会でも一緒に仕事をさせて頂くなど長い間お世話になっておりました。労災病院の院長としても共に仕事ができることも嬉しいことであり、本日司会の労をお取り頂けることは非常に光栄なことです。

本日のタイトルは日本の臓器移植と勤労者医療としたが、臓器移植に馴染みの無い本学会会員が多いと考え、日本の移植に関する一般的な話とともに移植は勤労者医療でもあることを述べたい。

まず私の臓器移植との関わりの始まりを述べたい。私は大学入学時代から食道がんの世界的権威である千葉大学第 2 外科中山恒明教授の下で学びたいと思っていた。しかしがんはかつての肺結核のように薬で治るようになると予想し、そうなるも外科が活躍できるのは臓器移植と考えた。千葉大学第二外科に入り、米国スターツル教授の下から帰国し腎移植を始めた岩崎洋治講師と、免疫の多田富雄先生について移植と免疫の勉強を始めた。思った通り世界の移植は一般医療となったが、今でもがんは薬で治らず、日本が移植後進国になるとは予想外のことであった。

臓器移植は機能不全に陥った臓器を機能良好な臓器に交換して、患者を救命するだけではなく、完全社会復帰させることを目的としているので、勤労者医療の見本と言ってよい。しかし、移植は他の医療と全く異なり、他人の臓器を必要とする特殊性がある。また、移植は免疫能をコントロールする非自然な治療法であるので、移植患者は生涯拒絶反応との戦いを続けねばならず、種々合併症の可能性があり成功率は 100% ではない。

臓器移植の適応は、あらゆる内科・外科的治療で治療できない遺伝性疾患を含む臓器機能不全があり、免疫抑制で悪化する悪性腫瘍や感染症がなく、移植の危険性の理解があることである。移植可能臓器は、心、肺、肝、腎、脾、腸管ばかりでなく、近年は四肢や顔面の移植まで欧州で行われている。

移植の歴史

1954 年に Murray が一卵性双生児の腎移植を始めたのが最初で、以後 1960 年代に肝移植、肺移植、脾移植、

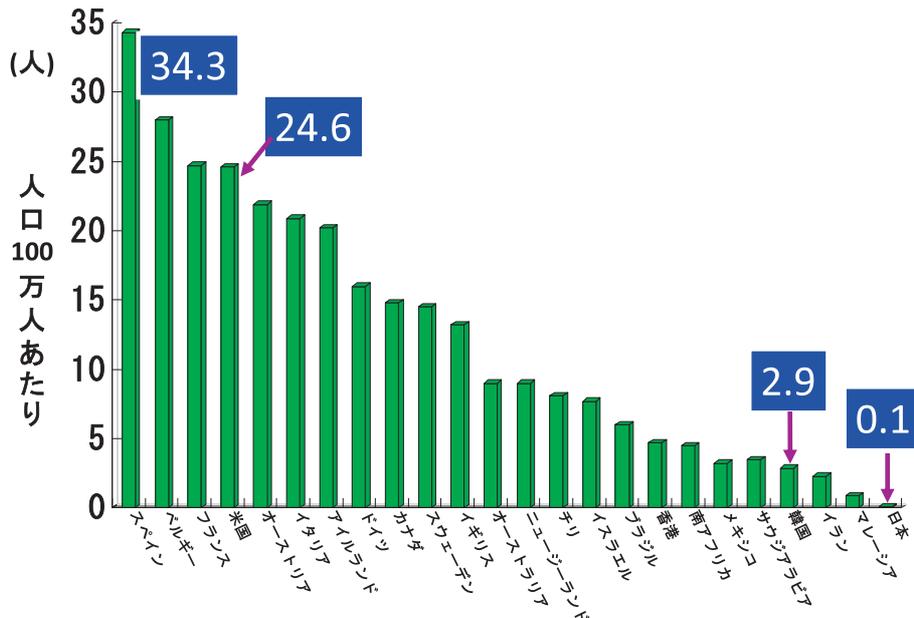
1968 年の Barnard の心移植と一挙に移植への挑戦が行われた。この挑戦を可能としたのが、免疫抑制剤のイムラン、プレドニン、抗リンパ球血清などである。しかし成績は芳しくなかった。そこに 1978 年シクロスポリンが登場し 1980 年代に一挙に移植が実用化の時代に入った。さらに藤沢薬品が開発したタクロリムスが登場し、現在免疫抑制剤の主剤はシクロスポリンあるいはタクロリムスに加えてステロイドとされている。

日本でも 1956 年に新潟大学楠教授がはじめて生体腎移植を行い、1964 年中山恒明教授の異所性死体肝移植世界第一例、1965 年東京医科大学篠井金吾教授の生体部分肺移植と続き、1968 年には岩崎先生が死体腎移植に日本で初めて成功し、ついで同年心停止後肝臓による日本初の同所性肝移植も行ったが失敗に終わった。この失敗を反省し岩崎先生の後半生は脳死移植実現への活動に費やされることになった。同年の日本初の札幌医科大学和田寿郎教授の心臓移植が発端で脳死や移植反対論が強まり、日本の移植は冬の時代に入ってしまった。

脳死移植が行えない日本では 1989 年島根医科大学永末直文教授の挑戦以降生体肝移植が大きく発展し、京都大学田中紘一教授や東京大学幕内雅敏教授達は世界のリーダーとなった。生体肝移植に絶対反対の岩崎先生は 1984 年に本邦初の脳死ドナーからの腎同時移植を筑波大学で行った。しかし私を含む筑波大学関係者は脳死反対論者達に殺人罪で告発されることになった。後に検察はこの件を棚上げ処分としたが、この告発がきっかけとなり、日本医師会や日本学術会議が脳死は死であるとの見解を出し、臨時脳死及び臓器移植調査会も一部反対意見を付して脳死は死であるとした。これらによりようやく 1997 年臓器移植法が成立したが、脳死臓器移植禁止法と揶揄されるほど厳しい条件があるため、脳死臓器提供はきわめて少なく(図 1)、心移植再開は 2 年後の大阪大学松田暉教授まで待つことになった。

生体臓器移植の問題点

臓器移植のあるべき姿は死後に提供された臓器で行うことである。しかし日本人の和田心移植後の移植への不信感から死後の臓器提供は少なく、脳死を死とすることへの拒否から日本では生体臓器移植に取り組まざるを得



Transplantation Procurement Management(TPM)
: International Registry Organ Donation and Transplantation からの抜粋

図1 世界の脳死臓器提供数 (大阪大学臓器移植医療部福嶋教授先生提供)

なかった。その流れから日本では特異的に生体肝移植が発展した。また心停止後の臓器提供も少ないために、1989年高橋公太先生が禁忌とされていた ABO 不適合移植に取り組み、今では血液型一致移植と成績に差が無くなるなど生体移植の適応も拡大した。

しかし、生体臓器移植の最大の問題は健康人の臓器を使うことの倫理性である。またドナーの健康面や提供臓器のサイズの問題や、ドナーおよびレシピエント双方や家族の強い心理的葛藤も問題である。また心臓移植は不可能である。3,005 人の生体肝ドナーの術後合併症は 90 件と多くはないが、死亡 1 名を含め胆汁瘻 45 件、癒着 9 件、出血 8 件など様々である。腎提供者は順調に体調回復している人が多いが、将来への健康不安を持つ人も 30% いる。外国では臓器売買も問題となっている。

日本移植学会では 2005 年に生体臓器移植に関する厳しい倫理指針を作り学会員の遵守を求めている。病腎移植問題もこの線上で検討されるべきものである。国際移植学会では、臓器ツーリズムの禁止や生体ドナーへの医学的配慮、移植臓器の自国での自給自足などを求めている。

死体臓器移植の問題と臓器移植法の改正

死体臓器移植は臓器提供者と移植患者と医師だけでなく多くの人々や社会全体が支える医療である (図 2)。また組織適合性の知見や検査法、臓器保存法、免疫抑制法、免疫抑制に伴う感染抑制法、移植手術技法など多方面の進歩が必要であった。臓器配分のシステムも不可欠であり一人の提供者からの複数臓器を公平公正に移植希望者に配分されねばならず、日本では日本臓器移植ネットワークが担っている。ネットワークの中核がコーディネーターでありその役割は多岐にわたり、かれらなくして死体臓器移植はあり得ない。日本における脳死臓器提供者一人の提供移植臓器数は平均 6.8 であり、米国の 3.06 よりはるかに多くかつ移植成績も最良である (図 3)。

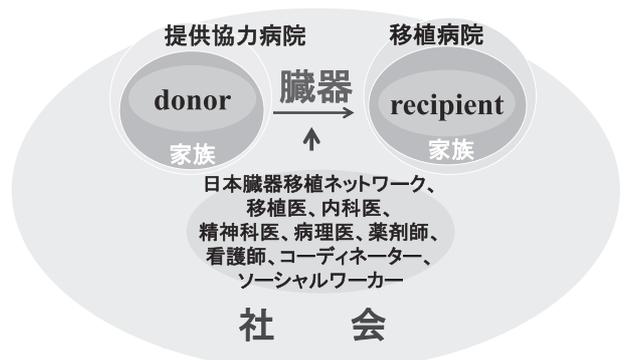


図2 死体臓器移植の概念図

1997 年成立の臓器移植法は施行後 5 年で見直すことになっていたが、脳死に対するためらいが続き法の改正は放置されてきた。患者団体など多方面の人々が移植法改正に取り組み、日本移植学会は移植不信をぬぐうためにベスト、フェア、オープンを旗印とした移植を続けた。これらの努力が実り 12 年後の 2009 年に改正臓器移植法が成立し、今年 2010 年 7 月に施行された。その骨子は、本人の書面による脳死判定承諾は無くともよいこと、15 歳以下の提供者でも家族の同意で臓器提供ができること、親族への優先配分ができることなどである。この 7 月以降急速に脳死臓器提供が増えている。しかし少ない

移植者数	日本		米国		
	1年	3年	1年	3年	
■心	48	97.6	97.6	85.3	77.2
■肝	44	85.7	78.7	70.6	71.5
■腎	104	95.0	ND	88.7	78.4
■肺	37	76.9	68.2	77.0	57.7
■膵	41	91.4	91.4	85.1	76.8
■計	243				

図3 脳死移植臓器生着率の日米比較 改正臓器移植法施行後の現状と課題 (2010. 10. 21 日本移植学会シンポジウム 大阪大学臓器移植医療部福嶋教授先生提供)

コーディネーターの過労は激しく早急な人材育成が必要である。

診療報酬

診療報酬上の整備も次第に進んでいる。各種臓器移植への診療報酬もつけられてきた。苦勞の多い臓器提供病院への臓器提供管理料も十分とはいえないが、上塚¹⁾は救命効果も大きい臓器移植にあつてはその医療経済的評価は困難であるが、長期的視野に立てば移植医療は費用対効果にも優れていると結論している。

移植合併症

拒絶反応は発症時期と機序により超急性、促進型、急性、慢性拒絶反応に大別される。超急性と促進型は術前のドナー組織適合抗原に対する抗体の有無を検査できるようになり、現在はほとんど見ることがない。慢性拒絶反応には未だ有効な治療法がない。結局、急性拒絶反応に対する治療法が非常に進歩して現在の成績があることになる。夢の拒絶反応対策である人為的免疫寛容導入法がない現在、拒絶反応対策は薬剤による免疫抑制になるが、免疫抑制は感染症や悪性腫瘍発生の危険を招く。また薬剤そのものの副作用、特にステロイドの副作用も大きく、ステロイドの減量策や中止策の研究も盛んである。移植臓器が長期生着すると、原病再発への対応も必要となってくる。

免疫抑制法

多くの免疫抑制剤があるが、現在はシクロスポリンあるいはタクロリムスとステロイドが主剤である。原則的に一生服薬する必要がある。拒絶反応の危険性に応じて、現在はミコフェノール酸モフェチル、ムロモナブ、バリリキシマブ、リツキシマブ、デオキシスパーガリンなどが使われる。タクロリムスとデオキシスパーガリンは日本で開発された。使用法は原則的に移植時に最大量投与から初めて徐々に減量し、半年くらいから維持量となる

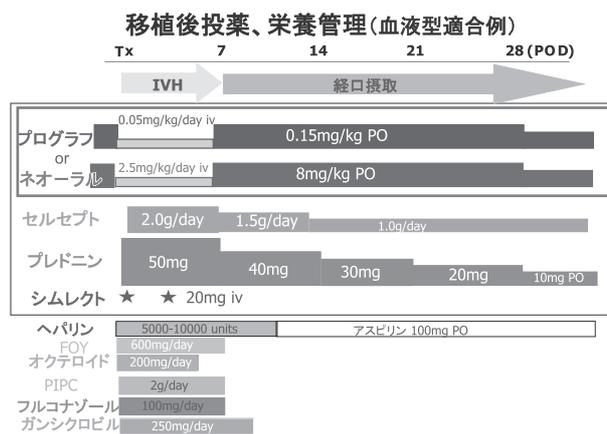


図4 膵臓移植における免疫抑制の一例 (国立病院機構千葉東病院剣持敬提供)

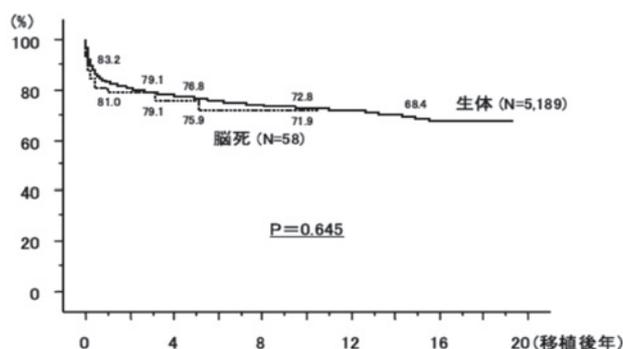


図5 肝移植患者生存率 (日本移植学会 臓器移植ファクトブック 2009)

(図4). 免疫抑制剤は治療域が狭く、多剤併用が多く、他の薬剤との相互作用に慎重な配慮が必要である。優れた薬剤ができたとはいえ理想とはいえ、また実用に耐える免疫学的モニタリングがない現在、経験と勘に基づいた免疫抑制法であるといえる。

日本の各種移植の成績

日本の透析患者数は30万人を越え、移植希望者は12,000人を越えている。腎移植成績は死後提供された献腎移植でも10年生着が50%を越えていて生体腎移植では65.6%である。献腎の少ない日本では、やむを得ず移植の禁忌とされていたABO不適合移植に高橋公太教授が取り組み、今では血液型適合移植と同等の成績が得られるまでになった。その他、生体腎提供者の鏡視下腎摘出術も大きく発展した。移植待機者が1年で60%死亡し5年で80%死亡している肝移植では肝癌にまで適応が広げられ、2008年までに生体肝移植が5,189例、死体肝移植が61例行われた。成績は、10年生着率が72%である(図5)。膵島・膵移植の適応はI型糖尿病とされている。膵島移植は未だ発展途上であり世界的に極めて少ない。膵移植候補者は多くが糖尿病腎症による腎不全患者でも

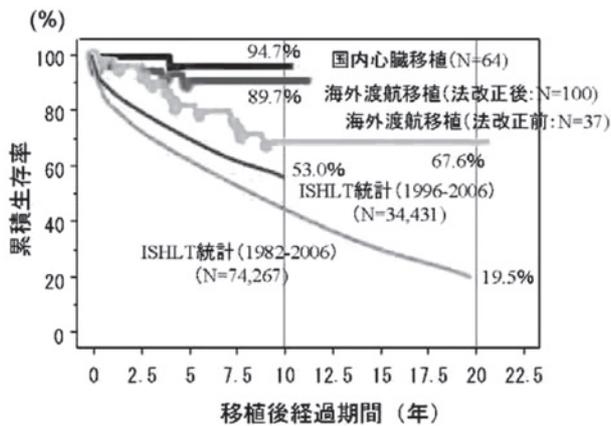


図6 心臓移植後の累積生存率 (日本移植学会 臓器移植ファクトブック 2009)

あり、膵腎同時移植や腎移植と膵移植を別の時期に行うことや膵管処理方法などで多くの術式がある。膵移植の5年生存率は69.5%である。

心移植を待つ患者の5年生存率は30%を切る。長期間移植を待った心移植患者の術前状態は米国と比較して極めて重篤であるにもかかわらず、その移植成績は世界の10年累積生存率53%に対し95%と極めて良好である(図6)。肺移植は脳死移植が53例、生体移植が77例行われている。脳死肺移植5年生存率が約70%、生体肺移植で80%である。

社会復帰状況

臓器移植は本来完全社会復帰を目指す医療であるので社会復帰状況を調べたデータがあっても意外に少ない。日本移植者協議会が行った移植患者へのアンケート調査の調査回答者は597名で腎移植患者557名、肝移植21名、心移植18名その他5名である。年齢では男性は60歳代、女性は50歳代が最多である。移植前の体調は心臓と肝臓では「非常に悪い」から「悪い」が大半であるのに反し、腎移植患者は透析治療を受けているために「普通」から「良い」が半数を占める。移植後の体調は全臓器移植で「ほぼ健康」以上が60%以上であり、体調が悪いは10%台であった。移植後就労日数・時間のいずれかあるいは両者が増加した人は45%であり、変わらないは32%であった。いずれかあるいは両者が減少した人は17%である。主婦と家事手伝いが13%いるが、無職が22%いることが問題である。働いている人では、ほとんどの職場での理解があると回答している。無職の理

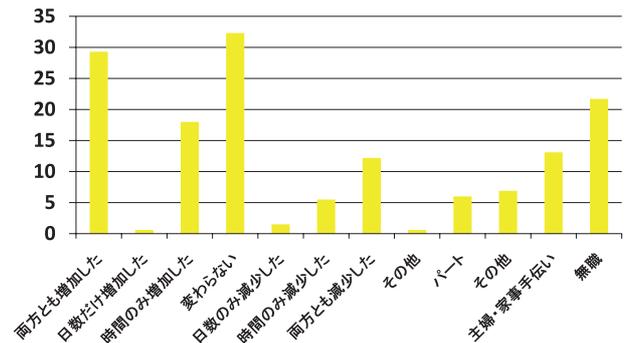


図7 移植後就労日数・時間の変化 (日本移植者協議会ニュース 80 1-6 2008)

由は男性では老齢が35%と多いが、次いで体力に自信がないが女性に多く25%にのぼり、男性でも20%いる(図7)。日本肺・心臓移植研究会データでは術前の状態が極めて悪かった肺移植者の就労状態が、通学や家事労働以上の良好が脳死移植で63%、生体移植で87%である。脳死移植でも60%以上、生体肺移植では85%が社会復帰し、フルタイム就労している人が20%に上っている。このように臓器移植は臓器不全患者の社会復帰の決定打となっている。

法的整備ができた現在、死後の臓器提供を増やして移植希望者の願いを叶えてゆくためには、これからも公明・公平・最善の移植医療を続けて国民の不信感を払拭させると共に、学校教育やマスメディアの支援、コーディネーター制度や救急医療体制整備を含む医療体制の充実とそれを支える診療報酬が必要である。本学会会員も移植は勤労者医療の一環であることを理解されて、それぞれの立場で臓器提供に協力して頂けることを期待したい。

文献

- 1) 上塚芳郎：臓器移植の医療経済的評価—臓器移植のあっせん費用も含めて。移植 44 (Special Issue) : 235—242, 2009.

(日職災医誌, 59 : 97—100, 2011)

別刷請求先 〒290-0003 市原市辰巳台東2-16
千葉労災病院
深尾 立

Reprint request:

Katashi Fukao
Director, Chiba Rosai Hospital, 2-16, Tatsumidai Higashi,
Ichihara-shi, Chiba, 290-0003, Japan