

我が国で心停止ドナーからの臓器移植はなぜ必要か： ドナー不足解消に向けた戦略

大阪大学名誉教授、医療法人嘉健会思温病院名誉院長

松田 暉

Hikaru MATSUDA



1. はじめに

脳死からの臓器提供は、2010年の臓器移植法改正後、順調に増えており、直近の2023年での提供数が132件とようやく100件を超えるまできている¹⁾。しかし、各臓器の移植待機者の現状を考えると、ドナー不足は依然として厳しい状況が続いている²⁾。ドナー不足対策として、まずは脳死からの臓器提供 (donation after brain death, DBD) を増やすことが第一であるが、海外での新たな動きである心停止ドナー (donation after circulatory death, DCD) からの移植を無視するわけにはいかない^{3),4)}。

海外での臓器提供はDBDが主体であるが、生命維持措置の中止 (withdrawal of life support therapy, WLST) を行う controlled DCD (cDCD) も近年急速に広まっており^{5),6)}、心臓移植への適用⁷⁾を含め、臓器移植の中で重要な位置を占めている。一方、cDCDにおいては、死の判定に関する制度的、倫理的な問題もあり、我が国への導入において議論が出てくるところである。なお、cDCDの導入には関係法律の改正が必要であるという誤った理解が、移植医を含めた医療関係者にあり、本稿はそれを払拭することも重要な目的の1つと考える。技術的な面では体外機械灌流 (*ex-vivo* machine perfusion, EVMP) がほぼ必須という状況であり⁸⁾、その開発も重要事項である。以上より、本稿ではcDCDの導入における諸課題について、心臓移植を中心に論点整理を試みながら概説する。

2. DCD ドナーとは

今後の議論を進める上でDCDの分類を理解することが重要である。国際的にはMaastricht Category (MC) が基本となっている。当初は用語としてNHBD (non-heart beating donor) が用いられていたが、その後はcirculatory-determined deathになり、さらにcirculatory death (CD) に変わってきている。2016年に公表された改訂版⁹⁾の概要を表1に示した。

3. 海外でのドナープール拡大の動き

英国では、オーストラリアとともにcDCDによる心臓移植を2014年から始めているが¹⁰⁾、心臓移植への応用以前からDCD、特にcDCDへの積極的な取り組みを進め、ドナープールの拡大に繋げている¹¹⁾ (図1)。米国での心臓移植への応用は、OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) のデータによると2000年以降徐々に増加しており、2023年には約654例で全体の約15%を占めている¹²⁾。詳細はここでは割愛するが、肺移植への応用も着実に進んでいる¹³⁾。

4. 心臓移植におけるcDCD

具体的なプロトコルは他稿に譲るが、ここでは概略のみ紹介する。ドナー候補 (不可逆的脳障害) が現れた後、①家族への説明、②施設などの倫理委員会の承認、③WLST、④死戦期を経て循環停止、⑤死亡宣告、⑥hands-off (心臓の自己蘇生がないことの確認時間) を経て、その後、⑦手術室での摘出へ移る。摘出は、体内での人工心肺 (ECMO) 下の部分灌流 (normothermic regional perfusion, NRP) か、心停止液でフラッシュ後に体外の灌流装置に移す (direct procurement and perfusion, DPP) が基本である。腹部臓器

■ 著者連絡先

医療法人嘉健会思温病院

(〒557-0034 大阪府大阪市西成区松1丁目1-31)

E-mail. hmatsudahuhs@gmail.com

表1 DCDの国際分類 (MC)

カテゴリ	心停止となった状況	医療チームでのCPR	脳死あるいは準じた脳障害	controlled/uncontrolled
I	非目撃心停止 (院外+院内)	なし	非	uncontrolled
II	目撃された心停止	不成功	非	uncontrolled
III	計画された心停止 (WLST +)	該当なし	該当	controlled
IV	BDで予期せぬ心停止 WLSTなしで予期した死	一部あり (不成功)	該当	両方

文献9より作成。BD, brain death。CPR, 心肺蘇生。

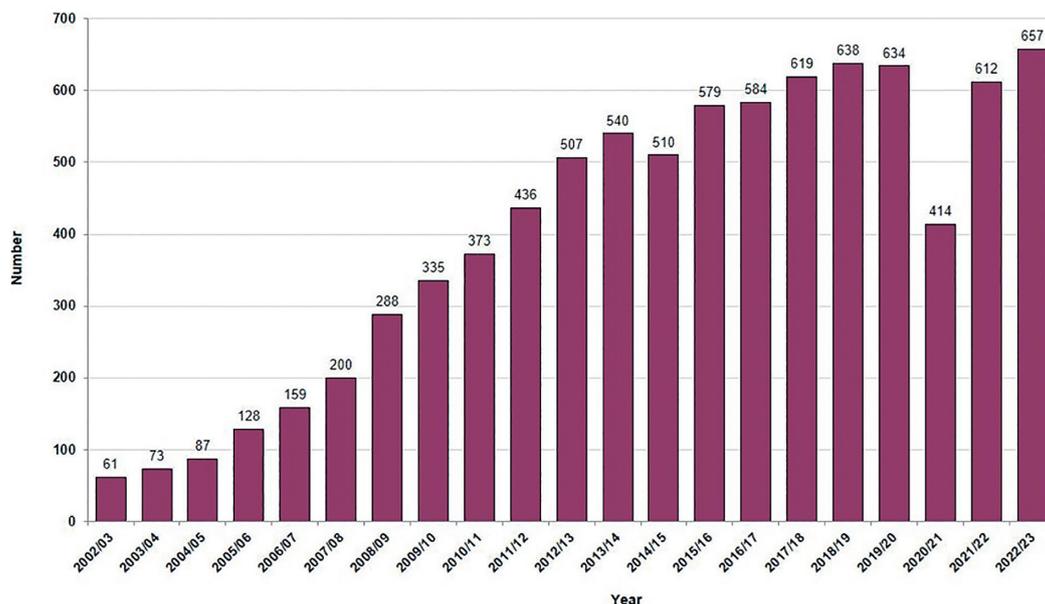


図1 英国におけるDCDによる臓器提供の推移 (2002/03年～2022/23年)
DCDはほとんどがcDCDであり、年々増加している (文献11より転載)。

との同時摘出ではTA (thoracoabdominal) -NRPとなる。なお、NRPおよびDPPの両方でEVMPを行わないcold storageも選択肢となっている⁶⁾。

5. 海外におけるcDCDの倫理的問題

ここ約10年、cDCDの登場で臓器移植の世界は大きな変革期を迎えている¹⁴⁾。確かにDCD、特にcDCDの導入は、従来のDBDで扱われなかったドナー候補からの提供を増やすとともに、摘出における臓器虚血リスクを軽減させる役割が大きい。一方で、死の定義に関わる制度的、倫理的な問題も避けて通れない^{15),16)}。かかる問題については、学術団体がステートメントやガイドラインを作成して社会の理解を得る努力をしていることを参考にすべきであろう^{17),18)}。

海外で汎用されているNRPでは、死の判定に関連して2つの問題がある。1つは体内での心臓の再灌流と蘇生に

ついてであり、もう1つは脳血流が完全に遮断されているからである¹⁹⁾。2021年にAmerican College of Physicianから、NRPにおいてはドナーの循環を再開させることが死亡判定における不可逆性の趣旨に反するとの懸念が表明されている²⁰⁾。しかし、現実の問題として一部の国 (オーストラリア) でNRPが禁止されているが、cDCDに係る死の定義の問題はその導入による臓器移植のポジティブな成果の前で小さくなっている感がある。このことの是非は別として、現状を認めながら問題点についての議論も続けていると理解されるが、国や州で関連する法令などの整備が進んでいることも重要な点である。欧州臓器移植学会 (European Society for Organ Transplantation) からNRPについてのステートメントが出されており、そこではevidence-basedの推奨としてその役割を認めている²¹⁾。その他、許容死戦期時間、hands-off時間 (2分～5分)、許容温阻血時間などは、ガイドラインとともに各施設や国などで決められている。

6. 我が国における死の定義の問題

我が国では脳死は法律で決められているが、いわゆる三徴候死である心臓死については法的に決められたものではない。この背景のもと、cDCDの導入で新たな死の定義に関する議論がどう展開するのか予断を許さない。従来のuncontrolled DCD (uDCD) 腎臓移植における死亡宣告と同列になるのか、あるいは心臓死に代わって循環死(機械的心拍動の停止、脈拍の消失)という概念ないし名称を導入するのか、などが焦点になるであろう。さらに、WLSTとの関連、hands-off時間、死亡宣告後のECMOによる体内での再循環と心拍動の再開(蘇生)などの具体的事項(手順)の承認をどうするか、が議論になることも考えられる。

これらの問題をここで詳しく述べる立場にはないが、いずれにせよcDCDにおける死亡判定の軽率な議論はかつての脳死議論の再燃をもたらすことが危惧され、ようやく定着してきたDBDにプレーキを掛ける危険もあり、慎重かつ手順を踏むことが重要である。

7. 我が国におけるその他の課題(制度整備、灌流装置)

1) 制度的課題

1997年に制定された「臓器の移植に関する法律(臓器移植法)」の省令においては、心停止ドナーの枠組みとして腎臓、角膜が記載されていた。その後、「角膜および腎臓の移植に関する法律(角膜法)」の廃止もあり、これに該当する項は削除され、心停止ドナー(角膜、腎、後に臍臓)の扱いは従前の方法で、となっている。臓器移植法の本則では、死体とは脳死したものを含む、とある。これは心停止ドナーについても包括するという立場であり、そのため個別の枠組みはなくなっている。今後の対応について付則ないし省令で対応することを以前書いているが³⁾、その後の厚生労働省の意見からは新たな法整備、枠組みづくりの必要はないという見解である。したがって、日本臓器移植ネットワーク(JOT)が所掌する臓器幹旋業務の運用の問題ということになると理解される⁴⁾。

一方で、行政側についても従来の腎移植でのDCDの再興について提言(2022年)²²⁾などでその考えが見えてくる。例えばECMOの使用であるが、あくまでuDCDでの話であってcDCDについての言及はみられない。今後、cDCDの導入についてアカデミアとしての関係学会の意見集約がまず必要で、そのためには科学研究費や国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)研究班の成果が期待される^{23),24)}。

表2 日本臓器ネットワークの臓器提供に関するデータからみたドナー情報と提供の分析(文献25参照)

ドナーの種類/期間	2004～2009	2010～2016
全ドナー情報	2,706	3,239
有効ドナー情報	1,503	1,793
家族説明実施	1,008	1,136
臓器提供承諾	758	1,540
脳死下臓器提供	57	397
心停止下臓器提供	560	343
脳死提供/有効情報	4%	22%
心停止提供/有効情報	37%	19%
全提供/有効情報	41%	41%

2) DCD候補となる事例の把握

JOTの臓器提供に関する2004年以降のデータ²⁵⁾を分析した(表2)。分類として全ドナー情報、有効ドナー情報、家族説明実施、臓器提供承諾、脳死下臓器提供、心停止下臓器提供、に分けている。有効情報から臓器提供(脳死および心停止)に至った歩留まりは、前半(2004年～2009年)では脳死よりも心停止が多く、後半(2010年～2016年)では逆転している。興味があるのは、脳死と心停止を合わせると両期間とも約40%と同じレベルに留まっていることである。いかにJOTのコーディネーターが頑張っているかが分かる。今後、cDCD候補がどのくらい存在するかについては、これまでの学術的調査²⁶⁾が参考になるとともに、JOTのドナー情報の詳細な分析が待たれる。

3) WLSTについての終末期医療ガイドライン

2014年に日本集中治療医学会、日本救急医学会、日本循環器学会の3学会が、「救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン—3学会からの提言—」を公表している²⁷⁾。その中で、延命措置を減量、または終了する場合の選択肢として、「人工呼吸器、補助循環装置などの生命維持装置を終了する」というWLSTに言及した項目があり、「患者や家族らに十分に説明し合意を得て進める」と述べられている。

しかし、これまでWLSTは臨床現場で行われているが臓器提供に結び付けるという試みはみられない。今後WLSTの枠組み自体に何かを期待するのではなく、終末期医療の在り方においてcDCDをどう扱うかが大事な議論である。また、WLSTが法律で禁止されているという一般における誤解も解く必要がある。

4) 摘出, 保存に関する事項 (EVMP)

我が国でcDCDによる心臓移植を導入する上での大きな障壁は, EVMP装置の使用である²⁸⁾。海外で汎用されているOCSTTM (TransMedics, Andover, USA)は高額で, 我が国への導入はほぼ不可能である。一方, 我が国では腹部臓器や肺での体外臓器保存法の研究が先行している^{29),30)}。かかる先行研究や臨床経験は, cDCDの導入において活用されるであろう。いずれにせよEVMPの開発は心臓以外の臓器移植でも懸案事項であり, 臓器横断的取り組みが必要である。日本人工臓器学会の国産EVMPの開発における指導力が待たれる。

EVMPに関連する課題には, マージナルドナーへの対応が含まれる。これまでの肝臓, 肺などでの応用はマージナルドナーが念頭にあるが, cDCDへの拡大も同じ考え方の延長といえる。このマージナルドナーへの対応は, 臓器配分システムにも関連するところであり, cDCDが導入されれば新たなスキームが必要となる。

8. 最後に

cDCDの導入には法律の改正が必要とする, 移植関係者を含めた医療界の誤解を払拭することから始める必要がある。これまでの脳死移植の経緯を考え, 停滞した我が国の臓器移植に新たな道を拓くには, cDCDは避けて通れない選択肢であると考え。cDCDの導入には, 臓器移植問題に立ちだかる多くの医学的, 社会的課題を一つ一つ解決していく覚悟が必要で, そのためには臓器横断的アプローチが求められる。そして, DCDの基本はcDCDであるとの共通認識の醸成が求められるのではない。

cDCDの導入議論は, 我が国の停滞した臓器移植の起爆剤になるか, あるいは逆の効果をもたらすかは移植関係者の動向にかかっている。しかし, 我が国のドナー不足を少しでも解消するために, 心臓も含めてcDCDの導入を検討することは移植関係者のプロフェッショナルとしての責務ともいえる。この小文が, 今後のcDCD導入議論に少しでも役立つことを願って稿を終える。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 日本臓器移植ネットワーク: 臓器移植に関する提供数と移植件数 (2023). <https://www.jotnw.or.jp/data/offer.php?year=2023> Accessed 8 Feb 2023
- 2) 大岡智学: 5年を超える待機が必要となった我が国の心臓移植の現状. 人工臓器 **52**: 59-61, 2023
- 3) 松田 暉, 白倉良太, 川島康生: 心停止ドナー (DCD)か

らの心臓移植を我々はどうか考えるか. 胸部外科 **75**: 44-8, 2022

- 4) 松田 暉, 新谷 康, 宮川 繁: 心停止ドナーから見た心臓および肺移植の世界の現状とわが国の課題—臓器横断的取り組みでドナープール拡大を—。移植 **57**: 163-8, 2022
- 5) Domínguez-Gil B, Ascher N, Capron AM, et al: Expanding controlled donation after the circulatory determination of death: statement from an international collaborative. Intensive Care Med **47**: 265-81, 2021
- 6) Anguela-Calvet L, Moreno-Gonzalez G, Sbraga F, et al: Heart Donation From Donors After Controlled Circulatory Death. Transplantation **105**: 1482-91, 2021
- 7) White CW, Messer SJ, Large SR, et al: Transplantation of Hearts Donated after Circulatory Death. Front Cardiovasc Med **5**: 1-20, 2018
- 8) Chan JL, Kobashigawa JA, Reich HJ, et al: Intermediate outcomes with ex-vivo allograft perfusion for heart transplantation. J Heart Lung Transplant **36**: 258-63, 2017
- 9) Thuong M, Ruiz A, Evrard P, et al: New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. Transpl Int **29**: 749-59, 2016
- 10) Messer S, Cernic S, Page A, et al: A 5-year single-center early experience of heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors. J Heart Lung Transplant **39**: 1463-75, 2020
- 11) Organ Donation and Transplant/Donation after circulatory death. NHS(UK)-Blood and Transplantation. <https://www.odt.nhs.uk/deceased-donation/best-practice-guidance/donation-after-circulatory-death/> Accessed 7 Feb 2023
- 12) Donors recovered in the US by Donor Type (heart). OPTN (Organ Procurement and Transplant Network). <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/> Accessed 5 Feb 2023
- 13) Reeb J, Keshavjee S, Cypel M. Expanding the lung donor pool: advancements and emerging pathways. Curr Opin Organ Transplant **20**: 498-505, 2015
- 14) Lee C, Tsai C, Adler E, et al: Emerging frontier in heart transplantation: Donation after circulatory death. Am Coll Cardiol/Clinical topics Nov. 21, 2022
- 15) Ayer A, Schroder JN, Casalinova S, et al: The Future of heart procurement with donation after circulatory death: Current practice and opportunities for advancement. J Heart Lung Transplant **41**: 1385-90, 2022
- 16) Holm AM, Courtwright A, Olland A, et al: ISHLT position paper on thoracic organ transplantation in controlled donation after circulatory determination of death (cDCD). J Heart Lung Transplant **41**: 671-7, 2022
- 17) Domínguez-Gil B, Ascher N, Capron AM, et al: Expanding controlled donation after the circulatory determination of death: statement from an international collaborative. Intensive Care Med **47**: 265-81, 2021
- 18) Statement on controlled organ donation after circulatory death (2022). American Society of Anesthesiologists. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/statement-on-controlled-organ-donation-after-circulatory-death> Accessed 7 Feb 2023
- 19) Parent B, Moazami N, Wall S, et al: Ethical and logistical concerns for establishing NRP-cDCD heart transplantation in the United States. Am J Transplant **20**: 1508-12, 2020
- 20) Ethics, Determination of Death, and Organ Transplantation

- in Normothermic Regional Perfusion (NRP) with controlled Donation after Circulatory Determined Death (cDCD). American College of Physicians Statement of Concern. April 17, 2021. https://assets.acponline.org/acp_policy/policies/ethics_determination_of_death_and_organ_transplantation_in_nrp_2021.pdf Accessed 8 Feb 2023
- 21) Jochmans I, Hessheimer AJ, Neyrinck AP, et al: Consensus statement on normothermic regional perfusion in donation after circulatory death: Report from the European Society for Organ Transplantation's Transplant Learning Journey. *Transpl Int* **34**: 2019-30, 2021
 - 22) 厚生労働省：臓器移植医療対策のあり方に関する提言 令和4年3月. <https://www.mhlw.go.jp/content/000914644.pdf> Accessed 8 Feb 2023
 - 23) 戸田宏一：わが国における心停止ドナーからの心臓移植実現のための総合的研究. 科学研究費助成(日本学術振興会). 20H03765
 - 24) 小谷恭弘：臨床応用を目指したマージナルドナー及び心停止ドナーからの心臓移植に関する研究. 令和4年度「移植医療技術開発研究事業」採択課題. 日本医療研究開発機構
 - 25) 日本臓器移植ネットワーク：ドナー情報・承諾数・臓器提供数年次推移.臓器提供・移植データブック2017. https://www.jotnw.or.jp/files/page/datas/databook/doc/070809_donor.pdf Accessed 1 Feb 2023
 - 26) 横田裕行：脳死下，心停止後の臓器・組織提供における効率的な連携体制の構築に資する研究. 厚生労働科学研究費補助金(移植医療基盤整備研究事業)
 - 27) 救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン～3学会からの提言～. <https://www.jsicm.org/pdf/1guidelines1410.pdf> Accessed 25 Jan 2023
 - 28) Schroder JN, Shah A, Carillo JA, et al: Expanding heart transplantation from donors after circulatory death (DCD)–Results of the First Randomized Controlled Trial Using the Organ Care System (OCS™) Heart–(OCS DCD Heart Trial). *J Heart Lung Transplant* **41**:S72, 2022
 - 29) 松野直徒, 小原弘道, 石井大介, 他：肝臓機械灌流保存の現状と我が国への導入に向けて. *移植* **58**: 19-27, 2023
 - 30) 中島大輔, 伊達洋至：肺移植における ex vivo lung perfusion の現状と展望. *移植* **58**: 29-33, 2023