

## 日本でDCD (donation after circulatory death) を導入するための障壁と解決策

岡山大学心臓血管外科

小谷 恭弘

Yasuhiro KOTANI



### 1. はじめに

2010年の臓器の移植に関する法律（臓器移植法）改正後、脳死ドナー（DBD）からの心臓移植数は増加しており、2023年には115件と年間100例を初めて超えた<sup>1)</sup>。これは、臓器提供施設（以下、提供施設）、日本臓器移植ネットワーク、臓器移植実施施設（以下、実施施設）のたゆまない努力に加え、ドナーとそこご家族の厚意の結果であると考えられる。しかし、このように脳死提供下の心臓移植が増加する一方、心臓移植待機者数は2024年1月31日現在、861人となっており、平均待機期間も4年以上と全く改善がみられない<sup>2)</sup>。この理由の1つは、我が国の補助人工心臓を含めた心不全管理の素晴らしさであるが、移植数に見合わない補助人工心臓の導入数もその原因になっていると考えられる。こうした我が国の心臓移植の現状において、ドナー数を増加させることは喫緊の課題である。海外においては、心停止ドナー（DCD）からの心臓移植がこの10年で進んでおり、その良好な成績が示されている<sup>3)</sup>。本稿では、海外の心停止ドナーからの心臓移植の実際と問題点について整理し、我が国での実施の実現に向けた問題点と解決策について述べたい。

### 2. 海外におけるDCD心臓移植の現状

#### 1) 臨床成績

世界に先駆けて、2014年からDCD心臓移植が開始されたオーストラリアにおいては、5年生存率は88%と、DBDのそれ（81%）に比べて差はみられなかったと報告されて

いる<sup>4)</sup>。また近年、DCD心臓移植の比率が全体の心臓移植数の約7%と急増する米国においても、DCD心臓移植半年後の成績が報告され、生存率は92.6%と、DBD（92.1%）と比べて劣性はなかったとの報告であった<sup>5)</sup>。これらの結果は、適切なドナーの選定や摘出心の保存・灌流（輸送）法を行うことによりDBDと遜色ない成績であることを示し、DCDの使用増加の裏付けとなった。これにより、欧米諸国では今後さらに増加することが見込まれる<sup>6)</sup>。全心臓移植におけるDCDの比率は、国によって様々であるが、前述のオーストラリアで4%、米国では8%である一方、ベルギーでは43%、さらに2021年と比較的最近DCDの使用が始まったオランダにおいては63%を占めていた<sup>7)</sup>。

#### 2) 摘出（灌流）方法

DCD心臓摘出は、体内での人工心肺（ECMO）による部分灌流（normothermic regional perfusion, NRP）と、心停止液使用後に心臓を摘出し、体外灌流装置で灌流させる方法（direct procurement and perfusion, DPP）の2通りに分かれる。

NRPは、死亡宣告後、通常2～5分のhands-off（自己心拍の再開がないことの確認時間）があり、その後胸骨切開し、人工心肺を確立するものである。その際に脳血管を遮断し、脳以外の臓器のみ灌流させなければならない。この方法の利点は、①心停止から再灌流までの常温虚血時間を最短にすることで心機能を最大限に温存できること、②再灌流後に心機能を評価してから摘出するかについての判断が可能であること、である。摘出後は、DBDからの心臓移植と同じ流れであり、体外灌流装置を必ずしも必要としない点でコストの面からも優れている。問題点として、ECMOでの部分灌流の際に、側副血行路からの脳灌流がゼロではないことの懸念が挙げられる。

DPPは心臓のみを体外灌流装置で灌流させ、そのまま輸

#### ■ 著者連絡先

岡山大学学術研究院医歯薬学域心臓血管外科学  
（〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1）  
E-mail. yasuhiko.kotani@okayama-u.ac.jp

送も可能である。実際の移植前に、体外灌流装置内で心機能を評価できるという利点があり、特に移植心の機能面で不安のある心停止ドナーからの心臓移植においては重要な方法である。欧米諸国ではOCST<sup>TM</sup> (TransMedics) という商業ベースの体外灌流装置が普及しているが、欠点は、NRPに比べてコストが高いことである(1回の移植当たり、NRP 28,000 USD, DPP 100,000 USD。2024年1月現在、米国)。

### 3) 心機能評価方法

DCD心臓摘出においては、生命維持管理装置(主に人工呼吸)の停止から心停止に至り、死亡宣告、そしてhands-offが終了するまでの間の常温虚血時間がある。これにより移植後の心機能が低下する可能性があるため、実際に移植する前に心機能を評価することが必須となる。心機能の評価方法は、摘出(灌流)方法の違いにより異なる。体内でのECMOによるNRPでは、通常、人工心肺を確立し心拍の再開を確認後に、心臓再灌流を30分間行った後に、心機能の評価を体内で行い摘出するかどうかを判断する。

一方、体外灌流装置による灌流の場合、体外灌流装置内で評価を行うことになるが、この装置では心臓は前負荷・後負荷のないnon-workingの状態であるため、生体内と同じ環境での正確な評価ができない。前述のOCST<sup>TM</sup>では、lactate濃度を心機能の代謝の指標として用い、5 mmol/l未満であることを移植の条件としている。これは代謝的な評価であり、機能的評価ではないことが欠点であり、今後は生体内と同様の環境で心機能を評価できる技術の開発が待たれる。

### 4) 制度

前述の通り、DCD心臓移植においては、常温虚血時間により心機能が左右されるため、30分以内に心臓を再灌流、もしくは心停止液を注入し温虚血を終了することが理想とされており、それを達成するには、生命維持管理装置の停止から心臓摘出までのプロセスに詳細なプロトコルを決めておくことが必須である。世界に先駆けてDCDの使用を開始したイギリスでは、National Health ServiceがOrgan Donation and Transplantationの中にOrgan Donation After Circulatory DeathのConsensus meetingのレポートをまとめ、特に心臓移植においてはNational protocolsとして、摘出準備、NRPの確立方法、摘出方法などの詳細なプロトコルを明記している<sup>8)</sup>。

オーストラリアでも同様に、政府のOrgan and Tissue Authorityがドナー選定から摘出までの詳細なガイドラインを定めている<sup>9)</sup>。2019年と比較的近年、DCD心臓移植が開始されたオーストラリアでも、終末医療をどこで行うか、

ドナーの選定・評価をどのようにするか、心臓以外の臓器使用の場合の連携をどうするか、などを詳細に定めてから臨床実施が開始されている<sup>10)</sup>。オーストラリアにおいては、hands-offが終了する前に、消毒してドレープをすることが許されており、直ちに摘出手術が開始できる。2021年と比較的最近、心停止下心臓移植を開始したオランダでは、controlled DCDを使用し、hands-offは5分間、再灌流にはOCST<sup>TM</sup>を使用すること、また、収縮期血圧50 mmHg以下から、心筋保護液注入までのfunctional warm ischemiaが30分以内であること、など厳密ルールのもとに摘出を行っている<sup>7)</sup>。

## 3. 海外におけるDCD心臓移植の問題点

### 1) 法律

米国においては、死の定義に関するUniform Determination of Death Act (UDDA, 統一死亡判定法)<sup>11)</sup>という法律がある。この法律によると、死の定義は、①心肺機能の不可逆停止、あるいは、②脳幹を含む脳機能全体の不可逆停止、となっている。しかし、この法律の制定は1981年と古いものであり、DCDが用いられるようになった現状に即しておらず、近年中に改正の動きがある。欧州においては、European Society for Organ TransplantationのNRPに関するconsensus statementがあり、「permanent」とは、循環再開の試みがなされず自然の回復の見込みもないことを意味するため、「Irreversible cessation」よりも「permanent cessation」のほうがふさわしい、との記載がある。ちなみに「permanent cessation」は、①5分間の連続した無呼吸、②循環停止、③神経学的無反応と定義される<sup>12)</sup>。世界的にも法律で死を定義した国は米国しかないが、その米国においても現代の解釈に即しておらず、今後、死の定義についての議論は続いていくものと思われる。

### 2) 倫理面

脳には側副血行路があり<sup>13)</sup>、NRPではわずかに脳を灌流させてしまう可能性もあるということで、死後の再灌流法として倫理的問題点があるとの議論になっている。つまり、脳の一部分だけでも活動があれば、脳機能全体の不可逆的停止というUDDAの死の定義を満たしていないということである。米国においては、NRPを行えるかについては病院ごと、もしくは地域ごとのルールにより決まっている(全米で統一したルールはない)。いずれにせよ、NRPによって脳灌流が起こらないことが保証されなければならない。オーストラリアでは、NRPの際に頸動脈ドップラの確認を行っている。一方、米国では脳波も含めたモニタは使用されていないのが現状である。

### 3) 摘出心の使用頻度

DBD心臓移植の場合、摘出心を移植できる確率は95%以上である。一方、DCD心臓移植の場合では、諸外国の報告によると約60~80%である<sup>7)</sup>。その理由としては、技術的な問題、他臓器の悪性腫瘍、サイズの不マッチ、心機能不良などが挙げられる。この他には、生命維持管理装置を中止しても心停止に至らない場合もある。この場合、摘出チームの件費、旅費の他、人工心肺回路や体外灌流装置の費用だけが必要となり、心臓を移植できないという事象も起こる。

### 4) コスト

例えば米国では、OCS™による、DPPは100,000 USDと高額であるため、倫理的に問題が残るものの、ECMOを使用したNRP (20,000 USD) を使用する病院はまだ多い<sup>14)</sup>。また米国では、臓器摘出を請け負う委託会社があり、1回につき100,000 USDで摘出チームの派遣、輸送を行ってくれる<sup>15)</sup>。一方、摘出を移植施設のチームが行う場合は、コストは28,000 USDと安価である。さらに、外科医の派遣は1回当たり5,000 USDかかるが、physician assistantは300 USDとなっており、優秀なphysician assistantを移植担当チームの一員として雇用する施設もある。前述の通り、DCDの場合、心臓を使用できない確率がDBDのそれと比べて高いため、より安価な方法を好む施設が多い(摘出にかかる費用は移植施設がカバーするため)。

## 4. 日本におけるDCD心臓移植のための障壁と解決策

### 1) 法律

我が国には死を定義した法律はないが、臓器移植法(1997年)には臓器移植に関する定義があり、それによると、「移植術に使用されるための臓器を、死体(脳死した者の身体も含む)から摘出することができる」という記載がある<sup>16)</sup>。死体は心臓死によるものも含むため、DCDからの臓器摘出は可能であると解釈できる。実際、眼球や腎臓、脾臓はDCDからの移植が行われている。我が国における死の定義は死の三徴候で、①自発呼吸の停止、②心拍の停止、③瞳孔の散大(反射の消失)の3つからなる。これらは臨床的には他国の死亡の定義と合致するものであるが、今後、DCDからの移植を行っていくためには、法改正などにより明記すべきと思われる。

### 2) 生命維持管理装置の中止

Controlled DCDからの心臓移植を行うには、生命維持装置の中止が必要であるが、我が国では、倫理的問題をこれまで抱えてきた。2014年11月に発表された、「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(日本集

中治療医学会, 日本救急医学会, 日本循環器学会)<sup>17)</sup>では、集中治療室などで治療されている急性重症患者に対し「適切な治療を尽くしても救命の見込みがないと判断される時期を、終末期」と定義している。また終末期において、医療チームが慎重かつ客観的に判断をした結果、不可逆的な全脳機能不全である場合や、生命維持に必要な複数の臓器の不可逆的な機能不全がある場合で回復が見込めない場合には、人工呼吸器、ペースメーカー、補助循環装置などの生命維持管理装置を終了する選択肢を挙げており、生命維持管理装置の中止は禁止されていないと解釈できる。しかしながら、生命維持装置の中止の目的が臓器摘出であっては絶対にならない。生命維持管理装置の中止は患者の終末医療の選択肢として行われるものであり、そのためにも、法やガイドラインの整備が必要不可欠と考える。

### 3) ガイドライン

我が国には、DCDからの臓器摘出に関するガイドラインが存在しない。そのため、重要なのは、脳や心臓も含め、複数臓器が不可逆的に機能不全に至っていることの診断基準を明確にすることである。死亡宣告に関しては、死の三徴候を具体化し、循環停止の指標として、脈拍・血圧値の基準などを記載する必要がある。Hands-off時間についても同様に明確化する必要がある。常温虚血時間を短縮するためには、hands-offの終了から開胸、そして心臓再灌流までの時間を短縮することが重要であり、手術室で生命維持装置を停止するのか、hands-off終了後に手術室へ搬送するのかなどを、提供施設の環境や患者家族の受け入れ状態とも合わせて検討する必要がある。しかし、常温虚血時間の延長により心機能に影響が出ては本末転倒であり、常温虚血時間のリミットを設けるべきと考える。心臓の再灌流の方法は前述の通り、NRPとDPPの2通りあるが、それぞれのプロセスをガイドラインに記載し明確化することが重要である。特にNRPの場合、死亡したドナーにおいてECMOを確立して脳以外の臓器灌流を行うという倫理的な側面があり、国民の理解も必要である。また、心臓のみならず、肺や腹部臓器における心停止ドナー移植も今後検討される中で、臓器横断的な包括的なガイドラインの策定が期待される。

### 4) 潜在的ドナー

実際の終末医療の現場では、不可逆的脳障害があるものの脳死判定ができない場合がある。これには、①頸髄損傷、②角膜に高度損傷や欠損がある、③ECMOなどの補助循環を実施中、などが含まれる。これらの患者が心停止ドナーの候補となるが、決して臓器提供ありきで終末期医療を行ってはならない。あくまでも患者本位の終末期医療を行なった上で、適切な診断により臓器の不可逆的機能不全を

証明し、臓器提供を1つのオプションとして家族に提示すべきである。終末期医療に携わる医療関係者は、臓器提供を目的として治療を行ってはいないが、潜在的なDCDの数や提供施設の方針は、今後、調査が必要であると考えている。

#### 5) 提供側の負担

現在、臓器提供可能な病院は914施設であるが、実際に臓器提供が可能な体制を取っているのは414施設で、実際に臓器提供を行った施設は233施設に過ぎない。これには、患者家族への説明やフォロー、脳死判定に関わる業務負担などが原因となっている<sup>18)</sup>。こうした現状に対し、臓器提供施設連携体制構築事業、院内体制整備支援事業、都道府県支援事業が導入され、これらの事業による提供数の増加を認めるが、一方、都道府県コーディネーターへの負担の増加など、まだ解決すべき問題もある。

#### 6) コスト

海外で用いられている商業ベースの体外灌流装置(OCS<sup>TM</sup>)は1回の使用で1,000万円を超え、日本への導入は現実的に難しいと考える。そのような現状の中、既存のECMOを利用した国産体外灌流装置の開発が進んでおり、その完成が待たれる<sup>15)</sup>。現在のところ、DCDからの臓器提供にかかる費用は保険医療として認められておらず、行う場合には全額が提供施設の負担となる。これに関しては、関連学会を通して厚生労働省との交渉が今後必要になってくる。

### 5. おわりに

臓器移植法の改正、提供施設および移植施設の努力に加え、国や都道府県のサポート、日本臓器移植ネットワークや臓器移植コーディネーターのおかげで、我が国はこれまでにない心臓移植数を達成している。このような状況にもかかわらず移植待機者数が増えている現状を踏まえ、DCDからの臓器提供は必ず実現したい課題である。すでに10年以上の経験を持つ諸外国のデータや仕組みを理解し、それを我が国のシステムに落とし込むことが重要であり、今後、学会を主導として、ガイドライン策定が進んでいくことを期待している。

### 謝辞

最後に、この原稿を執筆するにあたりご助言を頂いた、東京大学心臓外科 小野 稔先生、岡山大学心臓血管外科 笠原真悟先生、黒子洋介先生、昭和大学藤が丘病院心臓血管外科 廣田真規先生に謝辞を述べたいと思う。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

### 文 献

- 1) 日本心臓移植研究会：心臓移植レジストリ報告(1999年2月～2023年12月31日)
- 2) 日本臓器移植ネットワーク：移植希望登録者数。2024年1月31日
- 3) Madan S, Saeed O, Forest SJ, et al: Feasibility and Potential Impact of Heart Transplantation From Adult Donors After Circulatory Death. *J Am Coll Cardiol* **79**: 148-62, 2022
- 4) Joshi Y, Scheuer S, Chew H, et al: Heart Transplantation From DCD Donors in Australia: Lessons Learned From the First 74 Cases. *Transplantation* **107**: 361-71, 2023
- 5) Chen Q, Emerson D, Megna D, et al: Heart transplantation using donation after circulatory death in the United States. *J Thorac Cardiovasc Surg* **165**: 1849-60.e6, 2023
- 6) 松田 暉, 白倉良太, 川島康生：心停止ドナー (DCD) からの心臓移植をわれわれはどう考えるか。 *胸部外科* **75**: 44-8, 2022
- 7) ISHLT meeting 2023
- 8) UK Protocol for Normothermic Regional Perfusion (NRP) in controlled Donation after Circulatory determination of Death. Ver. 1.10 2023.4.28. <https://www.odt.nhs.uk/deceased-donation/best-practice-guidance/donation-after-circulatory-death/> Accessed 10 Jan 2024
- 9) Organ and Tissue Authority: Best Practice Guideline for Donation after Circulatory Determination of Death in Australia. Edition 1.0 October 2021. <https://www.donatelife.gov.au/for-healthcare-workers/clinical-guidelines-and-protocols/national-guideline-donation-after-circulatory-death>. Accessed 10 Jan 2024
- 10) Australian Government Organ and Tissue Authority: Best Practice Guideline for Donation after Circulatory Determination of Death in Australia. <https://www.donatelife.gov.au/for-healthcare-workers/clinical-guidelines-and-protocols/national-guideline-donation-after-circulatory-death> Accessed 10 Jan 2024
- 11) National Conference of Commissioners on Uniform State Laws United States: Uniform Determination of Death Act 1981
- 12) Jochmans I, Hessheimer AJ, Neyrinck AP, et al; ESOT Workstream 04 of the TLJ (Transplant Learning Journey) project: 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
- 13) Liebeskind DS: Collateral circulation. *Stroke* **34**: 2279-84, 2003
- 14) Expert Analysis. American College of Cardiology: Emerging Frontier in Heart Transplantation: Donation After Circulatory Death. Nov 21, 2022
- 15) 小谷恭弘, 笠原真悟, 廣田真規, 他：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. 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
- 16) 臓器の移植に関する法律 第6条. 平成9年法律第104号
- 17) 日本集中治療医学会, 日本救急医学会, 日本循環器学会：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. 平成26年11月4日
- 18) 日本臓器移植ネットワーク：臓器提供に関する世論調査. 平成29年