

循環停止後の心臓移植

Heart transplant with donation after circulatory death

*¹ハーバード大学ブリガムアンドウィメンズ病院心臓外科, *²コロンビア大学心臓胸部外科,

*³スタンフォード大学心臓胸部外科

田所 直樹*¹, 武田 浩二*², 首藤 恭広*³, 伊藤 彰伸*¹

Naoki TADOKORO, Koji TAKEDA, Yasuhiro SHUDO, Akinobu ITOH

1. DCD 歴史的経緯

1967年12月3日, 南アフリカ共和国のケープタウンにおいて, Christiaan Barnardによって世界初の心臓移植が行われた¹⁾。ドナーは, 交通事故により頭部損傷を負った25歳の白人女性で, 抜管後に心停止を確認したのち, 人工心肺還流下に16°Cの低体温 (hypothermic regional perfusion) として, 心停止の状態 で心臓を摘出し, 53歳の慢性心不全の男性に移植された。また, Barnardは, 1968年1月2日, 同様の方法で, 別の患者に対し第2例目の心臓移植を施行した。一方で, 1968年1月6日, カリフォルニア州スタンフォード大学で, Norman E. Shumwayにより米国で初の成人心臓移植が行われた。この際のドナーも脳死状態の患者で, すでに人工呼吸管理されていたBarnardと同様の方法で心停止確認後に低体温下にドナー心臓を摘出して移植された²⁾。このように, 初期の心臓移植においては, 現在行われているような脳死患者からの直接の心臓摘出ではなく, 心停止を経た状態からのいわゆる donation after circulatory death (DCD) であったといえる。同年, 世界で30例目, 本邦初の心臓移植が, 札幌医科大学の和田寿郎教授らによって行われた。この後数年間で, 100以上の施設において心臓移植が次々に施行された。なお, この時点では, 脳死の定義が確立されていなかったため, 臨床的に脳機能の停止が確認されている患者の人工呼吸器を停止して行われた。心臓移植に対して, 倫理的な批判が続いた。1968年9月, ハーバード大学において, 麻酔科医や神経内科医を中心とした委員会が組織され, 脳死の定義に関して提唱が行われた³⁾。

その後も議論が続けられ, 1979年にカリフォルニア州で自然死法が成立し, 1981年に連邦裁判所により脳死を人の死と認める裁定が出るまでは, 各施設の移植医の判断によって, 各地で心臓移植が続けられた。

1981年以降, シクロスポリンの普及も相まって, 脳死後臓器提供 (donation after brain death, DBD) による心臓移植が主流となり, 症例数は急増した^{3),4)}。一方で, 1993年にピッツバーグ大学の委員会によって, DCD移植時における基本方針 (外科医は死亡判定経過に関与しないなど) が発表され⁵⁾, これに同期して, 肝臓移植の先駆者であるStarzlらのグループによって, DCD肝臓移植が増加することとなった。これは, 現在もDCD臓器提供時の基本方針として受け継がれている。一方で, DCDによる肝臓移植・腎臓移植と比べ, 心臓移植におけるDCDは採取方法・保存方法・倫理的懸念から大幅に遅れたが, 2015年頃からオーストラリア⁶⁾と英国のグループ⁷⁾により報告がなされるようになり, 2019年より米国でも臨床応用が始まった。

2. DCDの適応

米国では2020年以降, 心臓移植のために循環死 (DCD) ドナーの後の心臓利用が可能になった。2023年には年間500例のDCD心臓移植手術が行われ, その数は増加傾向にある。この技術的・制度的・倫理的な側面に対処するために, 米国の医療界ではさまざまな取り組みが行われている。

技術的な側面では, DCD心臓の利用可能性を確認するための新しい評価基準や手技が開発されている。心臓の再灌流や適切な保存方法, 移植手術の技術の向上も重要な取り組みである。これにより, DCD心臓移植がより安全になり, かつ成功率が高くなることが期待されている。制度的な側面では, DCDドナーに関するプログラムの運営についてのガイドラインや規制が整備されている。移植セ

■ 著者連絡先

ハーバード大学ブリガムアンドウィメンズ病院心臓外科
(15 Francis St, CA212C, Boston, MA, USA, 02115)
E-mail. aitoh@bwh.harvard.edu

ンターや医療機関間でのデータ共有や連携が強化され、DCD心臓移植手術の適切な実施と監視が行われている。倫理的な側面では、DCDドナーにおける患者や家族の同意プロセスが重視されている。患者や家族に対する十分な説明と情報提供、意思決定の支援が行われ、倫理的な懸念や価値観を考慮したアプローチが取られている。

これらの取り組みにより、DCD心臓移植の成績は高レベルで維持されているといえる。移植後の患者の生存率や生活の質の改善、移植待機期間の短縮などが報告されているが、脳死移植と比較した、長期予後の報告、臓器保存技術や制度の改善が期待されている。

3. DCDにおける死亡の定義

前述の1993年のピッツバーグ大学の基本方針発表の後、1995年のマーストリヒト会議では、DCDのさらなる詳細な分類が提唱され、計画的生命維持治療の中止を行うMaastricht category IIIの制御されたDCD (controlled DCD) が最も一般的なDCDとされた⁸⁾。一般的には、平均動脈圧が50 mmHg以下になった時点から最大30分間以内に心静止 (pulseless electrical activity, PEA) となるのを待つ。この時間内に心静止が発生せず、心筋保護液注入が達成されなければ臓器を使用しない場合もある⁹⁾。多くの施設で循環停止から死亡宣告までの観察時間 (“stand-off period”) を5分と規定しているが、一部では、ピッツバーグプロトコルおよび2013年に発表されたAmerican Thoracic Society (ATS)/ International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), Association of Organ and Procurement Organizations (AOPO), /United Network of Organ Sharing (UNOS) ステートメントに合わせて、この時間を2分に短縮している場合がある^{10), 11)}。

4. DCD心臓の評価と灌流方法

DCDドナーから心臓を摘出する場合、そのプロトコルの性格上、最低でも数分~数十分の間、低血圧や低酸素状態にさらされており、低動脈圧、PEAに陥ってから数分以上の時間が経過することとなる。その結果、心臓の両心室と両心房が拡張するため、従来の脳死供与と比較して、移植心が虚血および虚血再灌流損傷といった複数の障害にさらされる。この虚血障害への懸念から、ドナー心臓を再拍動させて移植可能かを判断することが望ましい。その方法として、主にドナー心臓を体内 (*in vivo*) もしくは体外 (*ex vivo*) で再拍動させ、心臓の機能を評価する手法がとられている。これらの手法は、DCD心臓移植におけるドナー

心臓移植の可能性を評価するために必要不可欠であるため、移植医は、患者の状況や移植施設の方針とサポート状況、移植プロセスの効率性などを考慮して、以下の3つのDCD臓器摘出・保存方法から選択している。

1) Direct procurement (DP)

ドナーの心停止確認後、開胸して大動脈遮断後に心筋保護液を注入し、心臓を摘出、アイスボックスに保存したのちに、臓器を搬送する手法である。Barnardらが1969年に最初に考案・発表した心臓移植の手法は、心筋保護が低体温で行われていた点で、現在の手法とは厳密には異なるが、DCD-direct procurement の範疇と考えられる。

2) Direct procurement perfusion (DPP)

前述のDP法と同様に心臓を摘出するが、摘出した心臓をTransMedics Organ Care System やXVIVO Heart Assist Transportなどの*ex situ* machine perfusion (MP) を用いて心臓蘇生を行う方法である。MP上で心臓機能を確認し移植への適否を判断する。移植を行う場合はMP上で心臓を拍動させたまま心臓搬送する方法である (「5. DCD-DPP (DCD-OCS)」で詳説する)。

3) Normothermic regional perfusion (NRP)

NRPは、死亡宣告後すぐに開胸し弓部3分枝を遮断した後に人工心肺 (cardiopulmonary bypass, CPB) ないしは膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) を装着することにより、酸素化した血液灌流を体内で再開して、心臓蘇生を行い、心機能を評価し、心移植に適すると判断した場合はDBDと同様に心停止を誘導し冷却状態で搬送するか、OCSを使用して搬送する方法である (「6. DCD-NRP」で詳説する)。

2024年現在、DPP法とNRP法のいずれかが心臓移植の際に選択されている。どちらの方法を用いる場合でも、心臓は一定時間、常温下で広範な心筋虚血にさらされることになる。この時間は「温虚血時間 (Warm Ischemic Time, WIT)」と呼ばれる。さらに、WITは2つの指標で評価される。1つ目は「総温虚血時間 (total donor warm ischemic time, tDWIT)」で、これは生命維持治療の中止から再灌流に至るまでの時間を指す。2つ目は「機能的温虚血時間 (functional donor warm ischemic time, fDWIT)」で、臓器虚血の発生から再灌流に至るまでの時間を指す。OCS DCD Heart試験では、臓器虚血の発生は末梢血酸素飽和度が70%未満、または収縮期血圧が50 mmHg未満となった時点と定義された。これらの指標を基に、心臓の状態や移植の適応が評価される。

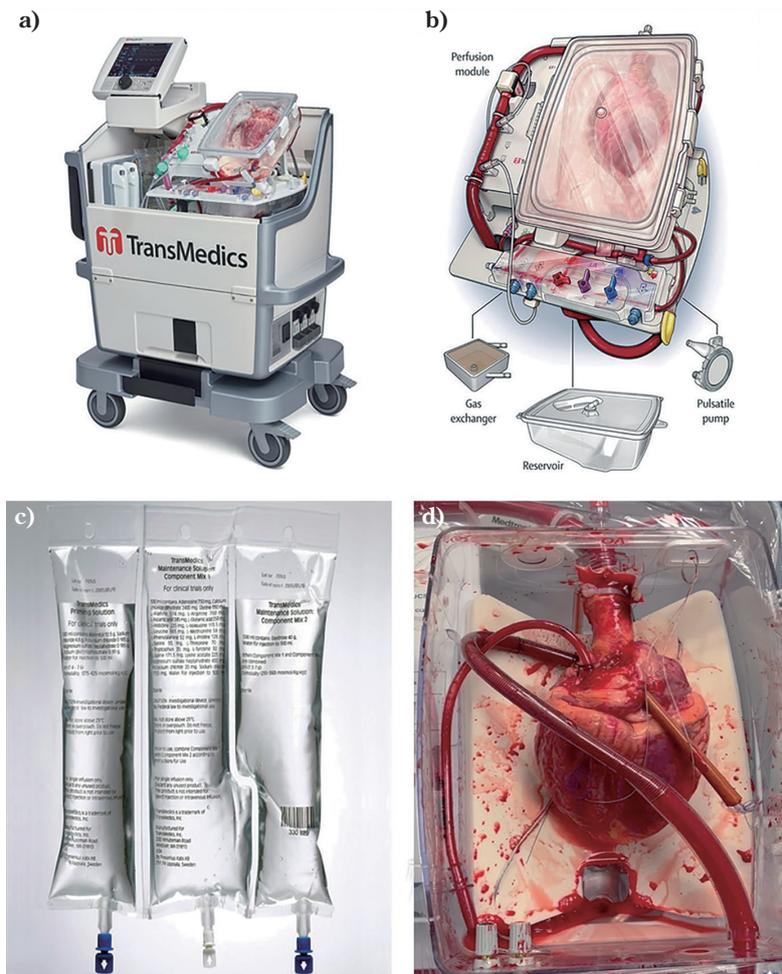


図1 Organ care system (OCS) (Lancet. 2015 Jun 27; 385: 2577-84)
 a) OCS™ Heart System 本体, b) Perfusion Module: 心臓を保存するためのハートチャンバーの背部には、血液リザーバー、拍動式ポンプ、およびガス交換装置が配置されている。c) ハートソリューションセット: ドナー心臓が必要とする栄養素やホルモン補充するために2種類の独自の心臓保存液 (Priming, Maintenance solution) が使用される。d) 実際の運用時。

5. DCD-DPP (DCD-OCS)

体外 (*ex vivo*) で評価する場合、摘出されたドナー心臓を体外でOCS装置を用いて、実際に拍動させ、その機能や状態を直接的および間接的に評価する。具体的には、ドナー心臓の生理学的パラメータを測定し、心臓の状態を推定する。心臓の組織や血液中の特定の物質や酵素レベルの変化を観察し、心臓の損傷や機能に関する情報を収集する。この手法は、移植前の心臓の状態を推定するのに役立つが、直接手法ほど即座に移植の可否を判断することが難しい場合がある。

FDA (Food and Drug Administration) が承認したOCSは、脳死後に提供された臓器 (DBD) および循環器死後に提供された臓器 (DCD) の両方において、携帯型の臓器灌流・最適化・監視システムである (図1)。このシステムは

人体外ドナー臓器の生理的状態をほぼ再現し、血液を環流させるためにガス交換機能を備え、ヒータが接続された拍動性ポンプが内蔵されている。また、ワイヤレスのディスプレイモニターも付属しており、ポータブルなデバイスである^{12), 13)}。

1) OCS instrumentation

ドナーの全身血をヘパリン化するため、30,000単位の投与を行う。DCDの場合は、人工呼吸器停止の5分前に行うが、国や施設によって差異を認める。英国では、withdraw前のヘパリン投与は認可されていない。患者の心停止が確認され、迅速な開胸操作ののちに、右心房にカニューラを挿入し、血液をヘパリン化したblood collection bagに1,200~1,500 ml採取する。この血液はOCSのプライミングに使用される。この血液採取時に、一時的にドナーの血圧が低下するが、30~60秒で採取が完了するため、他の臓

器チームに事前に説明し同意を得る必要がある。血圧低下に応じてカテコラミンを投与してしまうと、OCS環流血液中にカテコラミンが混入することになり、後のOCSの制御に影響を与える可能性があるため、特に麻酔科チームにはカテコラミンを投与しないよう留意してもらうことが肝要である。また、誤って、OCS用の血液採取中に肝臓チームが臓器保護液(UW液)の注入を血液採取時にもかかわらず、早期に開始してしまうと、OCSの採取血液が高カリウムとなり、心臓の拍動が停止する可能性があることが報告されている。そのため、ドナーの心臓を採取する間に、TransMedics priming solution(マンニトールと電解質)を混合し、OCSの回路をプライミングする。また、プライミング時に抗生物質、ステロイド、アルブミンなどを追加する。必要に応じて、アドレナリン、レボサイロキシン、TransMedics maintenance solution(マルチビタミン、電解質、ブドウ糖、インスリン、アデノシン)を適宜加える。

2) Donor heart instrumentation

大動脈基部にカテーテルを留置し、大動脈遮断後に冷却した心臓保存液を順行性に投与する。通常、右心の脱血のために下大静脈を切開し、左心の脱血のために左心房または肺静脈を切開する。心臓保存液の注入中には、大動脈基部の圧が適切にかかっていることを確認し、心臓周囲に氷水を置くことで局所冷却を行う。投与が終了したら、迅速に心臓を摘出する。大動脈には所定のコネクタを取り付け、肺動脈にもカニューラを接続し、上大静脈、下大静脈、脱血に使用した右心房アプローチをそれぞれ閉鎖する。卵円孔開存症(PFO)、心房中隔欠損症(ASD)などの心房シャントがあれば閉鎖する。

3) Donor heart reanimation and ex vivo preservation

気泡を取り除いた後、大動脈に取り付けたコネクタをOCSサーキットの送血部位に接続する。心臓を左心房が上になるように配置する。大動脈から血液の循環を開始し、復温を行う。この際、心臓が張るのを予防するために軽くマッサージを行う場合がある。もし、心室細動(Vf)が発生したら、除細動を行う。肺動脈に取り付けたカニューラをOCSのポートに接続する。OCSサーキットの血液の流れとしては、大動脈から血液が送られ、冠動脈を環流し、冠動脈洞からの静脈血を肺動脈に接続されたコネクタから回収する。このとき、上大静脈と下大静脈、PFO・ASDは閉鎖された状態である。肺動脈から回収された血液の流量を測定し、冠動脈の血流量を推定する。心室にペースティングワイヤを取り付け、パッドを適切な位置に配置し、ペースティングはVVI 80に設定する。左室ペントを留置する。なお、これは個別に流量が測定されない。適宜、OCS回路から、動

脈血と静脈血の乳酸値の同時測定を行う。静脈血の乳酸値が動脈血の乳酸値より低い場合、心臓が効果的に拍動しているため乳酸値が減少したと判断する。OCSが適切に心臓をサポートしていれば、大動脈圧は65~90 mmHg、冠動脈血流は650~900 ml/minとなることが一般的である。乳酸値の絶対値は必ずしも有用ではないが、移植直前の乳酸値が5 mol/Lであるか低下傾向にあれば、心臓が最適化された状態であることを示唆すると考えられている。

①移植準備

OCSポンプの血液循環フローを減量し、冷却心筋保護液を投与する。肺動脈に接続したカニューラを解除し、閉鎖した下大静脈を開放し、両心室の過度な拡張を防止する。この2度目の冷却心筋保護液を注入せず、心拍動を維持したまま、レシピエントに移植する方法もある。OCSポンプの循環中に、心臓の大動脈基部に新たにルートペントを設け、レシピエントにステロイドを投与後、レシピエントのバイパスサーキットから温めた血液を投与し始める。ドナー心の遠位大動脈を遮断し、OCSポンプを停止する。

②利点と欠点

DCDドナー心臓はそのプロトコルの性格上、一度、無脈性電気活動(PEA)になり、その後数分以上経過しているため、両心室と両心房が拡大する。ドナー心臓を *ex vivo* で一度拍動させることで、その状況を確認することができる。OCSからの環流中は、心臓が拍動しているため、計算上、臓器虚血時間を減少させることができる。一方、長時間のOCSは細胞浮腫を促進し、再環流障害を引き起こす可能性がある。肝臓への臓器保存液が誤って、OCSのプライミング血液に混入すると、OCSの環流血液が高カリウム状態になる可能性があり、ドナー心に悪影響を与えることがある。

さらに、i-STAT[®]1アナライザー(Abbot社)では、高濃度のカリウム値を正確に評価できないことがある。ドナーが元々低HCT(ヘマトクリット)であったり、十分なドナー血が得られない場合、適切なHCT値を保つために洗浄赤血球を使用することで対応可能だが、ドナー心の飛行機による搬送中に急に血液製剤を確保することは困難なので、準備しておく必要がある。また、長時間のOCSにより溶血が引き起こされる可能性もある。ただし、カザフスタンで16時間¹⁴⁾、Stanford大学では10時間以上のOCSが安全に使用され、移植し得たという報告もある。評価方法は、乳酸値の他に、見た目の動きを客観的に評価する技術やパラメータの変動も検討されている。将来的には、リアルタイムの心臓評価が可能になり、症例の蓄積や技術の進歩、人工知能(AI)の活用が期待される。

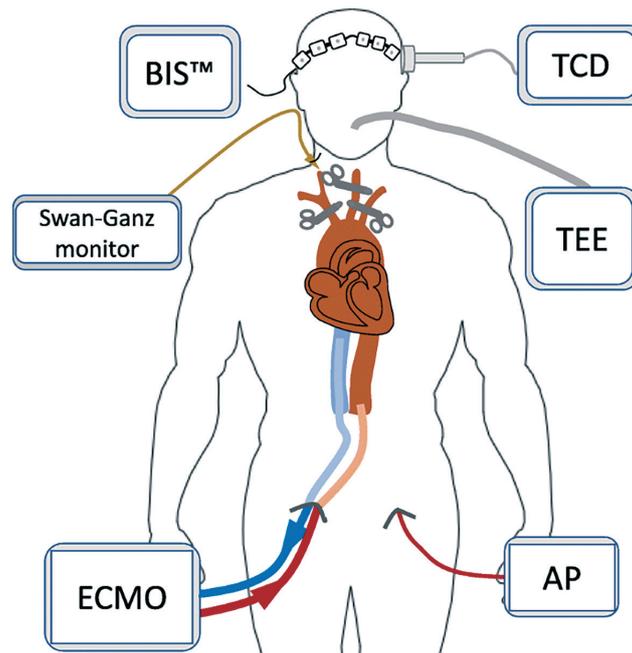


図2 DCD-NRP法 (文献15より転載)

AP, arterial pressure; BIS, bispectral index; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; TCD, transcranial doppler; TEE, transesophageal echocardiogram.

表1 DPPおよびNRPの利点と欠点

	利点	欠点
DPP	<ul style="list-style-type: none"> ・虚血性再灌流障害を最小にするように初期再灌流心筋血漿の組成を調整することができる。 ・虚血再灌流障害を最小化するために、最初の再灌流心筋補液を投与する条件を調整することができる。 ・生体外再灌流は倫理的反対を受けにくい。 ・保存期間中に臓器の生存性を繰り返し評価することができる。 	<ul style="list-style-type: none"> ・移植前に臓器の生存性を評価するために、調達した臓器すべてに生体外灌流が必要である。 ・現在利用可能な技術では移植前に心筋機能を評価できない。
NRP	<ul style="list-style-type: none"> ・迅速に再灌流できる。 ・臓器調達前に生体内で心機能を評価することが可能である。 ・生体外灌流は生存可能と判断された臓器にのみ必要である。 ・虚血性臓器傷害を軽減し、ドナーから使用可能な臓器の数を増やすことができる。 	<ul style="list-style-type: none"> ・体外膜酸素化回路を管理するために追加の装置と人員が必要である。 ・再灌流時にドナーの血液に含まれる高レベルのカテコラミンにさらされる。 ・再灌流前に脳循環の隔離が必要である。 ・国・地域によっては倫理的反対がある。

6. DCD-NRP

この方法では、ドナーの心停止確認後、開胸し、直ちに脳を還流する大動脈脈弓部分枝を結紮またはクランプした後、大動脈と右房にカニューレを挿入、extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)や人工心肺装置を用い、脳以外の臓器血流を *in situ* で再開するものである(図2)¹⁵⁾。

心拍再開は通常2~3分以内に得られるが、心室細動や心

室粗動などの場合には、除細動を行い、必要に応じて昇圧剤やカテコラミン製剤を要する。拍動再開後、一定時間ECMOや人工心肺上で血液ガス分析などを元に循環血の補正を行い、心臓を休ませた後、ECMOや人工心肺を離脱または離脱直前までの状態に持っていき、心機能を経食道心エコーやスワンガンツカテーテルにて評価し、臓器使用の可否を判断する。十分な心機能で使用可となれば、大動脈を遮断し心筋保護液を注入した後、心臓を通常通り摘出



図3 Paragonix SherpaPak Cardiac Transport System



図4 XVIVO Heart Assist Transport

し、アイスボックスに保存または *ex situ* perfusion system 上に保存したのちに、臓器を搬送する。NRPの理論上または実践上の利点を表1に示す。

前述の方法に比べ、NRP法は、ドナーの心機能を生理学的な状況で、客観的な指標、すなわちエコー上の心機能や血行動態値から判定することが可能である。Royal Papworth Hospitalからの報告では、左室駆出率50%以上、心拍出係数2.5 l/min/m²以上、心房圧12 mmHg以下を使用可能な判断条件として挙げている¹⁶⁾。また、DCD心移植では、ドナー心のWITの長さが、冠動脈血流再開後の心筋障害の程度に比例すると考えられているが、NRP法では、DPP法で必要な開胸後の血液採取が不要なことから、より迅速に冠動脈血流を再開することができ、WITを短縮することが可能である。これは同時に、摘出される心臓以外の臓器還流再開が迅速に行われるという利点も特筆に値する。さらに、主に米国で行われているNRP法ではミニチュア版の人工心肺装置が使われることが多いが、OCSよりも安価であり、医療コストの面からも利点が挙げられている。

7. NRP後の心臓保護、運搬方法

DCD-NRP法においては、臓器摘出後、レシピエントが待機する施設まで、臓器を搬送する方法として、従来型のアイスボックスに加えて、近年ではParagonix SherpaPak Cardiac Transport System (図3)も広く使われている。

Paragonix SherpaPakの特徴として、保存臓器の温度を4~8℃の一定温度に保つことができ、通常のアイスボックス保存で懸念される過冷却による心筋障害を防ぐことが可能であると考えられている¹⁷⁾。Paragonix SherpaPakによる摘出心搬送の成績は主にDBD移植心で広く検討されており、米国での多施設研究においては、従来のアイスボックス搬送群に比べ、severe primary graft dysfunctionの発生

率と移植後ECMO使用率の軽減、ICU滞在日数の軽減がParagonix SherpaPak使用群で認められた。UrbanらはDCD-NRP後のParagonix SherpaPakにおいて12例の使用経験を報告しており、storage内での保存時間の中央値は158分(37~224分)で、1例(8%)にgraft dysfunctionに起因する死亡例を認めた¹⁸⁾。

もう1つの方法は、NRP法にて臓器摘出後、OCSを使用し、当該施設まで搬送する方法である。この方法では冷虚血時間の短縮による成績の改善が期待される。英国のRoyal Papworth Hospitalからの19例のDCD-NRP後のOCSでの搬送法の報告では、純粋なOCSを用いたDCD-DPP法に比し、人工呼吸器時間の短縮、術後血液濾過率の減少、滞在期間の短縮が認められた¹⁶⁾。ただし、ECMOもしくは人工心肺利用によるNRPと更なるOCSの利用には、高額な費用と時間がかかることを考慮せざるを得ない。

最後に、現在米国でDCD心移植例での臨床治験(PRESERVE trial)が行われているXVIVO Heart Assist Transportシステムがある。このデバイスはOCSにおける常温搬送と異なり、臓器搬送中、継続的に8℃に冷却したoxygenated blood cardioplegic solutionを冠動脈に還流する新しい低温搬送法である(図4)。ヨーロッパでのDBD心移植における多施設無作為試験(NIHP 2019)では、アイスボックス搬送群に比し、XVIVOシステム群ではsevere primary graft dysfunctionの有意な低下が認められている(28% vs. 11%)。

8. DCD基礎研究とその妥当性

ブタ心臓を用いた実験では、WITが20分以内であればCelsior液で灌流後 *ex vivo* 装置に装着することで機能的、生化学的、代謝的な回復が得られることが報告されている¹⁹⁾。また同様の実験がラットでも行われており、15分間のWIT後、ECMOで再灌流した心臓では収縮性Ees, dP/

dt maxが低下した一方で、cardiac outputは保たれているという結果が報告されている²⁰⁾。

近年の研究で、心臓を対象としないDCD患者16名において、生命維持療法中止時、循環停止時、その後2分ごとに心筋生検を行い、生命維持療法中止から循環停止までの期間と循環停止後の最初の10分間は、細胞機能やバイアビリティの有意な低下を示さないが、心筋収縮力と細胞生存率は循環停止後10分で著しく低下することが示されている。したがって、温熱虚血の臨界時点は循環停止後10分前後であり、それを超えると移植片の機能が著しく損なわれる可能性がある²¹⁾とされている。

9. 臨床データ

DCD-NRP法による心移植の成績に関しては、2015年頃より単一施設からの早期成績が散見され、いずれにおいてもDBD心臓移植と同等の短期成績が認められている。

オーストラリアのSt. Vincent's Hospitalからは、2015年に3例のDCD報告がなされた⁶⁾。いずれの患者もOCSで4時間以上サポートし、良好な転機であったと報告された⁶⁾。また、同病院からのその後の報告では、2014年～2018年の期間に45人のDCDドナー候補者のうち、23人で心臓移植を行い²²⁾、うち9例に機械的循環サポートが行われ、1例がECMOを必要とし、術後6日目に死亡した。全体として4年間で4.4%の死亡率であった。また、生存者は全員が正常な心機能を維持し、急性拒絶も認めなかった。2020年の更なる追加報告では、2019年7月までにDCD-DPPを行った49例²³⁾のうち、32例(65%)に心臓移植が行われ、一時的VA-ECMOは31%に必要であったが、5年間の追跡調査において、1年生存率、3年生存率、5年生存率は、DCD心臓では96%、94%、94%でありDBDと有意差は認めなかった。

また英国のRoyal Papworth Hospitalを中心としたグループより、26例のDCD心臓移植の報告がなされている⁷⁾。この報告では90日生存率はDCDとマッチしたDBD移植レシピエントの間に有意差はなく(DCD群 92% vs. DBD群 96%, $P=1.0$)、1年生存率(DCD群 86%, DBD群 88%, $P=0.98$)は群間で同等であった⁷⁾。また、NRP法とDPP法とでは転帰の差が認められなかった。その後の5年報告ではDCDドナーが164に増加するも、30日生存率(DCD群 97% vs. DBD群 99%, $P=1.00$)、1年生存率(DCD群 91% vs. DBD群 89%, $P=0.72$)にも差は認めなかった¹⁶⁾。

米国でのDCD導入は諸外国と比べると遅く、2019年から開始され、1例目はDuke University Hospitalで行われている。DCDの頻度は2019年では心移植中0.2% (7例)で

あったが、2021年には6.4% (190例)、2022年 8.8% (288例)と増加している²⁴⁾。UNOS (United Network for Organ Sharing) データベースによると、2022年の288例のDCD心移植のうち110例(38%)がDCD-NRP法で、残る178例がDPP法によるものであった。

最近のVanderbilt Universityからの発表では、2020～2023年の間に122例のDCD心移植が行われ、うち101例(83%)がDCD-NRP法によるものであった。DCD心移植の成績は同時期・同施設のDBD心移植263例と比して、1年時における生存率、拒絶反応率や再入院率はいずれも遜色ないものであった²⁵⁾。2023年6月、米国でDCDとDBDのランダム化比較試験の結果が報告された。この多施設共同試験では、DCDドナー心臓をOCSを使って蘇生・評価した後に移植した場合の6ヵ月生存率が、DBDドナー心臓を低温保存して移植した場合の6ヵ月生存率と同等であることが確認された⁹⁾。なお、このDCDの患者群はDBDに比較して、有意に術前のリスト順位が低い、つまり重症度が低い患者群であった。

一方で、実際に幹旋があってから心臓移植にまで使用される割合は依然として低い状態である。2020年1月から2021年2月の間でのUNOSのレジストリー研究では、DCDドナー 3,611人のうち、実際には136人のみが心臓移植に使用されていた²⁶⁾。心臓移植に使用されたDCDドナーは、使用されなかったドナーと比べて年齢が若く(中央値29歳 [IQR: 23~36歳] vs. 47歳 [IQR: 36~56歳])、ほとんどが男性(90%)で血液型はO型(79%)であった。また、糖尿病(2.21% vs. 12.86%)、高血圧(12.50% vs. 41.49%)、冠動脈疾患(CAD)(0% vs. 7.78%)の既往歴は少なかったと報告されている。

10. DCDにおける諸問題

NRPを使用する際、最も議論される点の1つが脳血流である。DPP法では、臓器は心停止確認後、体外に取り出されるため、心臓死後の臓器摘出として判断されるが、NRP法ではすべての臓器が体内に残ったまま、人工的であっても血液還流を再開する点で、心臓死の定義に反しているという懸念が各国の倫理委員会から提示された。

さらには大動脈から派生する頸部分枝を遮断するため、臓器血流を再開後も、脳死と同じ状態であるというのがNRP法推進派の論理であるが、下行大動脈の血流が維持されるために、脊髄動脈を介して上行し、後頭蓋窩を還流する経路が存在し、脳血流が完全に遮断されていないという懸念が示されている。2021年に、American College of Physiciansでは、NRP法は前述の医学的、倫理的問題を含

んでいるために推奨していない²⁷⁾。その一方で、症例報告レベルではNRP法でも経頭蓋超音波ドップラー法で脳血流再開は認められなかったとされ²⁸⁾、NRP法の是非に関して研究が進んでいる。この議論は未だ解決をみておらず、各施設、各地域の臓器ネットワークごとの倫理委員会にその使用可否の判断は委ねられている。

なお、横隔膜レベルで下行大動脈を遮断し腹部臓器のみを還流・摘出するabdominal NRP (A-NRP) 法では、側副血行路から脳への血液供給が少なく、腹部臓器でのDCDに対して適応されている²⁹⁾。A-NRP法では心臓は還流されないため、心臓はDPP法で摘出する。

また、医療経済圧迫への懸念も指摘されている。OCSシステムは高度な技術と機器への理解が必要であり、そのため高い初期投資と維持費用がかかる傾向があり、NRP法はこれに比較して低コストで利用することが可能である。OCSは1回使用あたり約\$80,000~100,000と非常に高価なシステムであり、OCS使用後にドナー心臓が適切に機能していないことが判明する例も少なからず存在するため、経済的負担が非常に大きなドナー心臓のリカバリーシステムといえる。さらに、一般的にDCD候補の患者が、抜管後に死に至らないケースもあり、臓器摘出チームの時間的、経済的負担も大きいといえる。現時点では、各移植施設や地域のコンセンサスに応じて、どちらかの方法がとられているが、費用や倫理的側面だけでなく、機能、性能、および移植成功率などの側面も総合的に評価することが重要である。

11. おわりに

ヨーロッパやオーストラリアですで行われているDCD心臓移植が、米国でも大規模に行われているが、未だに倫理面、医療経済面、長期予後からみた至適な臓器灌流、運搬方法に関わるコンセンサスは得られていない。本邦においては、安価で安全なDCD心臓移植を実現するために、今後の諸外国での更なる研究結果を静観しつつ、人工呼吸器の停止、抜管、心臓死の詳細な定義と、それにまつわる理解が広く得られる方向に進んでいくことを切望する。

利益相反の開示

伊藤彰伸：【講演料など】 Abbott Laboratories, Abiomed
その他の著者には規定されたCOIはない。

文 献

1) Barnard CN: The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at

Groote Schuur Hospital, Cape Town. S Afr Med J **41**: 1271-4, 1967

- 2) Brink JG, Hassoulas J: The first human heart transplant and further advances in cardiac transplantation at Groote Schuur Hospital and the University of Cape Town - with reference to : the operation. A human cardiac transplant : an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. Cardiovasc J Afr **20**: 31-5, 2009
- 3) A definition of irreversible coma: Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. JAMA **205**: 337-40, 1968
- 4) Modry DL, Oyer PE, Jamieson SW, et al: Cyclosporine in heart and heart-lung transplantation. Can J Surg **28**: 274-80, 282, 1985
- 5) Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, et al: Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. Transplantation **59**: 197-203, 1995
- 6) Dhital KK, Iyer A, Connellan M, et al: Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. Lancet **385**: 2585-91, 2015
- 7) Messer S, Page A, Axell R, et al: Outcome after heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors. J Heart Lung Transplant **36**: 1311-8, 2017
- 8) Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP: Categories of non-heart-beating donors. Transplant Proc **27**: 2893-4, 1995
- 9) Schroder JN, Patel CB, DeVore AD, et al: Transplantation Outcomes with Donor Hearts after Circulatory Death. N Engl J Med **388**: 2121-31, 2023
- 10) DeVita MA, Snyder JV: Development of the University of Pittsburgh Medical Center policy for the care of terminally ill patients who may become organ donors after death following the removal of life support. Kennedy Inst Ethics J **3**: 131-43, 1993
- 11) Gries CJ, White DB, Truog RD, et al: American Thoracic Society Health Policy Committee: An official American Thoracic Society/International Society for Heart and Lung Transplantation/Society of Critical Care Medicine/Association of Organ and Procurement Organizations/United Network of Organ Sharing Statement: ethical and policy considerations in organ donation after circulatory determination of death. Am J Respir Crit Care Med **188**: 103-9, 2013
- 12) García Sáez D, Zych B, Sabashnikov A, et al: Evaluation of the organ care system in heart transplantation with an adverse donor/recipient profile. Ann Thorac Surg **98**: 2099-105; discussion 2105-6, 2014
- 13) Messer S, Ardehali A, Tsui S: Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future. Transpl Int **28**: 634-42, 2015
- 14) Kaliyev R, Bekbossynov S, Nurmykhametova Z: Sixteen-Hour Ex Vivo Donor Heart Perfusion During Long-Distance Transportation for Heart Transplantation. Artif Organs **43**: 319-20, 2019
- 15) Redondo MP, Carmona SA, García SV, et al: Transplantation of a heart donated after circulatory death via thoraco-abdominal normothermic regional perfusion and results from the first Spanish case. J Cardiothorac Surg **15**: 333, 2020

- 16) 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
- 17) Michel SG, LaMuraglia Ii GM, Madariaga ML, et al: Innovative cold storage of donor organs using the Paragonix Sherpa Pak™ devices. *Heart Lung Vessel* **7**: 246-55, 2015
- 18) Urban M, Castleberry AW, Siddique A, et al: Utilization of Paragonix SherpaPak Cardiac Transport System for the Preservation of Donor Hearts After Circulatory Death. *Transplant Proc* **55**: 1997-2002, 2023
- 19) Iyer A, Gao L, Doyle A, et al: Increasing the tolerance of DCD hearts to warm ischemia by pharmacological postconditioning. *Am J Transplant* **14**: 1744-52, 2014
- 20) Ali AA, Downey P, Singh G, et al: Rat model of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Transl Med* **12**: 37, 2014
- 21) Sánchez-Cámara S, Asensio-López MC, Royo-Villanova M, et al: Critical warm ischemia time point for cardiac donation after circulatory death. *Am J Transplant* **22**: 1321-8, 2022
- 22) Chew HC, Iyer A, Connellan M, et al: Outcomes of Donation After Circulatory Death Heart Transplantation in Australia. *J Am Coll Cardiol* **73**: 1447-59, 2019
- 23) Dhital K, Ludhani P, Scheuer S, et al: DCD donations and outcomes of heart transplantation: the Australian experience. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* **36**: 224-32, 2020
- 24) Kwon JH, Ghannam AD, Shorbaji K, et al: Early Outcomes of Heart Transplantation Using Donation After Circulatory Death Donors in the United States. *Circ Heart Fail* **15**: e009844, 2022
- 25) Siddiqi HK, Trahanas J, Xu M, et al: Outcomes of Heart Transplant Donation After Circulatory Death. *J Am Coll Cardiol* **82**: 1512-20, 2023
- 26) 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
- 27) Parent B, Caplan A, Moazami N, et al: Response to American College of Physician's statement on the ethics of transplant after normothermic regional perfusion. *Am J Transplant* **22**: 1307-10, 2022
- 28) Frontera JA, Lewis A, James L, et al: Thoracoabdominal normothermic regional perfusion in donation after circulatory death does not restore brain blood flow. *J Heart Lung Transplant* **42**: 1161-5, 2023
- 29) Entwistle JW, Drake DH, Fenton KN, et al: Cardiothoracic Ethics Forum: Normothermic regional perfusion: Ethical issues in thoracic organ donation. *J Thorac Cardiovasc Surg* **164**: 147-54, 2022