

## ■ 原 著

# 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—

松田 暉<sup>1</sup>, 新谷 康<sup>2</sup>, 宮川 繁<sup>3</sup>

**Current international status of organ donation after circulatory death viewed from heart and lung transplantation: Expanding the donor pool by cross-sectional action among transplant organs**

<sup>1</sup>*Yoshiken-kai Shion Hospital,*

<sup>2</sup>*Department of General Thoracic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine,*

<sup>3</sup>*Department of Cardiovascular Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine*

Hikaru MATSUDA<sup>1</sup>, Yasushi SHINTANI<sup>2</sup>, Shigeru MIYAGAWA<sup>3</sup>

## 【Summary】

**【Background】** The shortage of organ donors has been critical in Japan both in donation after brain death and conventional donation after cardiac death (DCD). As one of the international trends towards expanding the donor pool, Maastricht Category III controlled DCD (cDCD) has been recognized as a promising strategy.

**【Objective】** In order to understand the current status of cDCD organ transplantation, particularly of hearts and lungs, recent world reports are reviewed.

**【Results】** In Europe, a significant expansion of the donor pool has been demonstrated by introducing cDCD. Heart as well as lung transplantation from cDCD donors has been developed as a reliable option using ex-vivo machine perfusion in Australia, the UK and other countries.

**【Conclusion】** Under the critical shortage of organ donors in Japan, the role of cDCD should be discussed cross-sectionally among transplantation organs taking into consideration ethical and legal issues.

**Keywords:** heart transplantation, lung transplantation, DCD, machine perfusion, donor pool

## I. 背 景

わが国の脳死からの臓器移植は2010年の法改正後も深刻なドナー不足を抱えており、従来の心停止での臓器提供もかえって減少している<sup>1)</sup>。生体移植のない心臓移植では補助人工心臓装着下の長期待機と待機中死亡が減少しない状況が続いている<sup>2)</sup>。肺移植についても生体肺葉移植の選択肢は限られ、脳死移植に依存

するところが多い<sup>3)</sup>。一方、臓器移植全般でマージナルドナーへの対応が進んでいるが、ドナープール拡大には限定的である<sup>4)</sup>。

## II. 海外でのドナープール拡大への動き

海外では脳死臓器提供 (donation after brain death, DBD) に加えて、心停止での臓器提供 (donation after cardiac/circulatory death, DCD) を積極的に導入することによりドナープールの拡大に繋げている<sup>5, 6)</sup> (図1)。DCDのドナーについては計画的生命維持治療の中止

<sup>1</sup>医療法人嘉健会思温病院, <sup>2</sup>大阪大学大学院医学系研究科呼吸器外科, <sup>3</sup>大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科  
(2022・1・21 受領; 2022・3・28 受理)

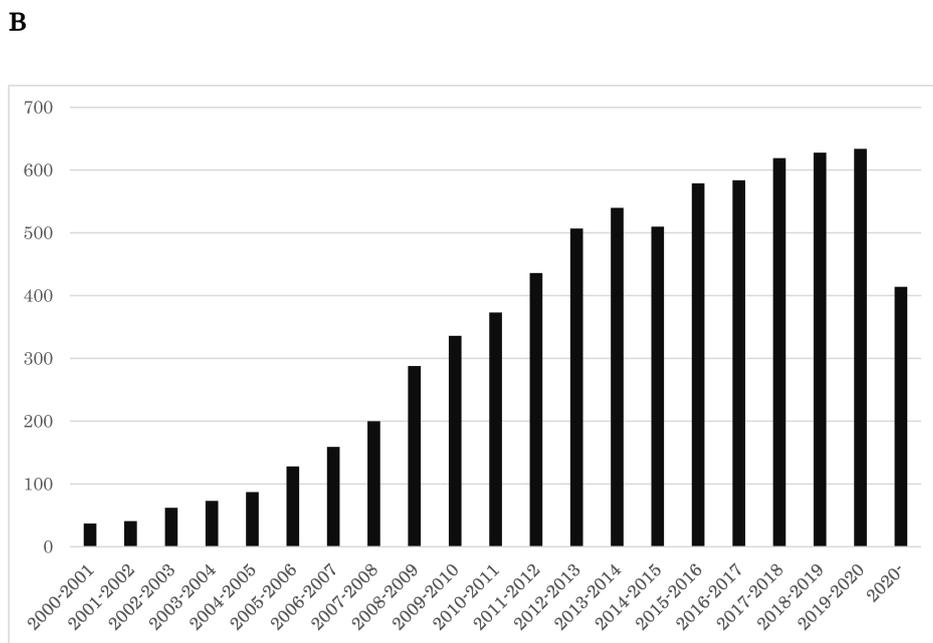
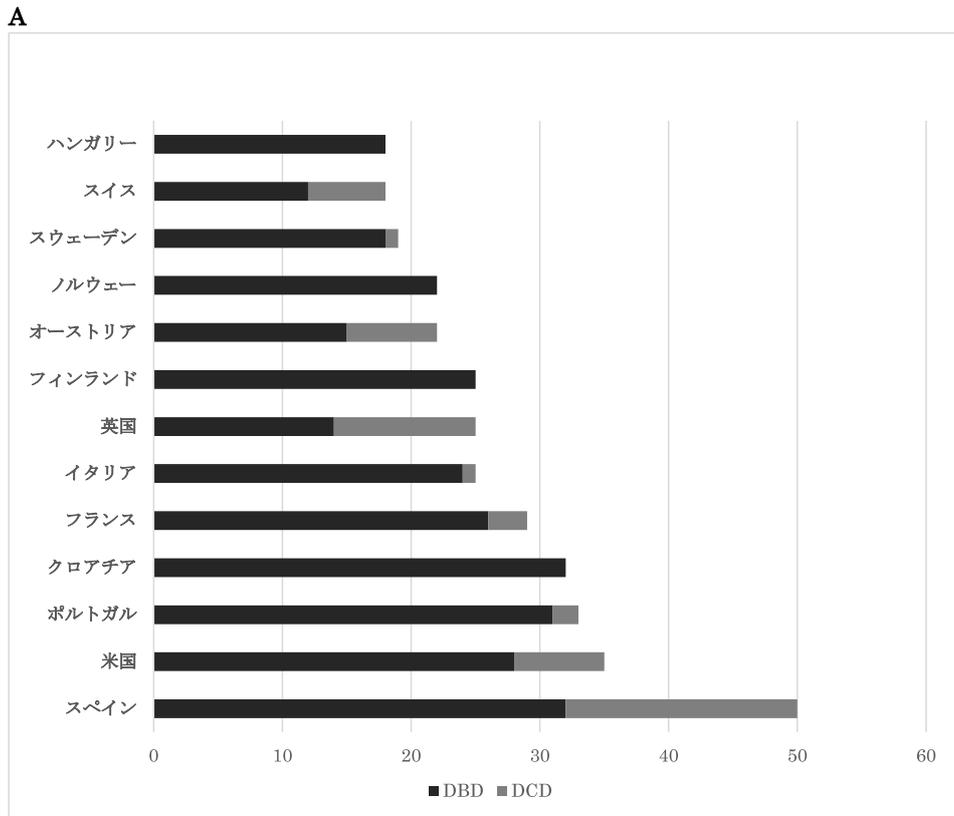


図1 海外の臓器移植における DCD の現状 (2019 年).

資料は英国 NHS (National Health Service) の臓器移植 Web-Site<sup>6)</sup> から取得。  
 A: 欧州および米国における臓器提供の現状。2019 年度の人口 100 万当たりのドナー数を DBD と DCD に分けて表示。数値は最低一つの臓器を提供したドナーの数。Web からの再編でオリジナルとは若干異なる。

B: 英国における DCD ドナーの年次推移。注: ほとんどが cDCD である。

表 1 ISHLT からの DCD 肺移植レジストリー報告のまとめ (文献 23, 24 から)

期間	参加施設	LTx 総数	DCD (%)	MST-III (%)	EVLP 使用 (%)	WLST to CA: median time	30-day survival (%) DBD vs DCD
Jan. 2003–June 2013 <sup>23)</sup>	10	4,298	306 (8.0)	94.8	12	15 min (5–55 min)	97 vs 96
Jan. 2003–June 2017 <sup>24)</sup>	22	11,516	1,167 (10.1)	94.1	15*	15 min (11–22 min#)	97 vs 96

LTx: 肺移植。MST: Maastricht category, CA: cardiac arrest, その他は本文参照。\*: 後半での EVLP の使用頻度は 22 施設の纏めで 2016 年は 13.5%であった。#: IQR (interquartile range)。

(withdrawal of life support therapy, WLST) を伴う Maastricht Category III<sup>7, 8)</sup>(MC-III) の controlled DCD (cDCD) が主体である。一方 WLST を伴わない uncontrolled DCD (uDCD) からの臓器提供も継続して重要な役割を果たしている。

世界の臓器提供の現状は世界保健機関 (WHO) の Global Observatory on Donation and Transplantation で知ることができる<sup>9)</sup>。2020 年度の集計によると DCD の総数 (cDCD および uDCD) は 8,179 件で死体ドナー全体の 22.6%を占めている。

なお、DCD に関する国際的なガイドラインとして、WHO の連携組織である The Transplantation Society が 2021 年に DCD によるドナープール拡大に関するステートメントを公表している<sup>10)</sup>。そこでは DCD の C を circulatory-determined とし、*in situ* および *ex situ* の臓器灌流の重要性を指摘している。

### III. DCD からの肺および心臓移植

まず DCD について歴史的にみると、当初は non-heart-beating donor (NHBD) として扱われ、臨床応用のための基礎的研究が 1990 年代に精力的に行われた<sup>11)</sup>。わが国でも NHBD での心臓や肺保存の実験的研究が海外に遅れることなく進められていた<sup>12–14)</sup>。なお本稿では DCD が正式名称として WHO に採用された 2011 年<sup>7)</sup>以前について NHBD を用いた。

#### 1. 肺移植

NHBD からの肺移植は 1995 年に米国 Wisconsin 大学 Love 教授によって行われている (ドナーは cDCD に相当)<sup>15)</sup>。その後、2001 年にスウェーデン Lund 大学の Steen 教授により<sup>16)</sup>、体外で摘出肺を灌流して機能評価を行う今でいう EVLP (Ex Vivo Lung Perfusion) を世界で最初に用いた肺移植 (uDCD に相当) が行われている。続いてスペインのグループが uDCD での肺移植を推進し<sup>17)</sup>、現在の NHBD/DCD 移植の発展に

貢献している。

その後 2007 年から 2009 年にかけて豪州の Alfred Hospital (AH), 米国の Cleveland Clinic, カナダの Toronto General Hospital (TGH) などが cDCD 肺移植の導入を始めた<sup>18–20)</sup>。なお Oto が 2008 年に AH での自験例を含め世界の 30 例を紹介している<sup>21)</sup>。その後の cDCD 肺移植の目覚ましい発展の背景に EVLP の進歩があり、TGH 肺移植プログラムが指導的役割を果たしている<sup>22)</sup>。

国際心肺移植学会の DCD 肺移植レジストリーでは<sup>23, 24)</sup>、2003 年から 2013 年で DCD は全肺移植の 8%であったが、2017 年では 1,100 例を超え全肺移植の 10% (2013 年以降では 12%) と増加傾向にある (表 1)。また DCD の 94.1%が cDCD で、EVLP の使用は 15%であった。

#### 2. 心臓移植

1967 年の C.Barnard による世界最初のヒトドナーからの心臓移植が NHBD からの移植であったが、cDCD による心臓移植は 2004 年から 2007 年にかけて米国 Denver 小児病院で Boucek らにより重症先天性心疾患児 3 例に行われた<sup>25)</sup>。その後、2014 年から 2015 年にかけて豪州 (St. Vincent Hospital) と英国 (Royal Papworth Hospital) で成人症例での epoch-making な成果が出るに至った<sup>26, 27)</sup>。2020 年までに両施設で 100 例以上の cDCD 心臓移植が行われているが、その背景には肺移植と同様に機械的体外灌流 (Ex Vivo Machine Perfusion, EVMP) の開発と導入があった。

心臓摘出と保存の具体的ステップは DPP (direct procurement and perfusion) と NRP (normothermic regional perfusion) に分かれる<sup>8)</sup>。最近になって米国から EVMP を用いない報告も出ている<sup>28)</sup>。cDCD 心臓移植のマイルストーンを表 2 に示した。なお、2021 年の Dominguez-Gil らの集計によると cDCD 心臓移植は世界の 14 施設で行われており<sup>8, 10)</sup>、着実な進歩を示している。

表2 2000年代のcDCDによる心臓移植報告

報告者	発表年度	施設および概要	摘出方法	体外灌流装置使用
Boucek <sup>25)</sup>	2008	米国 Denver 小児病院。小児3例での応用。同一施設内での摘出と移植。	Cold flush	なし
Chew <sup>26)</sup>	2019	豪州 St. Vincent 病院。2014年から5年間で23例。	DPPのみ	あり
Messer <sup>27)</sup>	2020	英国 Royal Papworth 病院。2015年から5年間で79例。	DPP/TA-NRP	あり
Hoffman <sup>28)</sup>	2021	米国 Vanderbilt 大学。2021年10月から6か月で15例に実施。EVMP使用せず。	TA-NRP	なし

TA: transabdominal, DPP, NRP は本文参照。

#### IV. わが国での動き

わが国ではuDCDの腎移植が長い歴史を持ち、今日の臓器移植の礎を作った。しかし、脳死移植が始まった後、心停止後腎提供は減少の一步を辿っている<sup>1)</sup>。そのため死体腎移植を復興させようとする日本移植学会の施策が進んでいる<sup>29)</sup>。しかし現在の進め方はこれまでのuDCDを念頭においたものであり、cDCDは中長期的目標になっている。心臓移植でのcDCD導入については現在のところ研究面で行われているが、研究会や学会レベルでのまとまった動きはみられない<sup>8)</sup>。

肺はDCDを応用しやすい臓器であり、国内でもcDCDの導入が検討されてきた経緯があるが<sup>30)</sup>、その後研究会レベルでの積極的な活動は進んでいない。一方、EVLPについては、Steenの手法<sup>16)</sup>をもとに、その後開発されたToronto方式<sup>22)</sup>を用いて、本邦でもマージナルドナー肺への実用が進められている<sup>31, 32)</sup>。

#### V. cDCD導入への課題（生命倫理と法整備）

DCDは臓器保存に関わる医学的問題以外に生命倫理的、社会的な問題で議論を呼ぶ要素がある。特にcDCDのわが国への導入における問題は、WLSTを臓器提供に結び付ける道がないことである。WLST自体は法律で禁止されていないが、学会のガイドライン<sup>33)</sup>だけで救急医療側が臓器提供に協力できる状況ではない。

DCDについては臓器移植法関連の法整備が懸案事項となる。しかし、臓器移植法は臓器提供できる死体として脳死と心停止の両者を含めており、当初あった心停止後角膜および腎提供についての項は現在のガイドライン（省令）から削除されている。すなわち、臓器移植法関連省令等の改定は必要ではなく、DCDドナーの対象臓器については運用面での整備で対応できると考えられている。ただ、WLSTに関係するところ

は生命倫理関係の場で検討の上、別途ガイドラインが必要であろう。

#### VI. 今後に向けて

cDCDの生命倫理的問題は基本的には人の死をどう定義するかに関わってくる。脳死については死のダブルスタンダードの問題が残されていると共に、心臓死（心停止死）自体を定める法律がない状況でもある<sup>34)</sup>。このような背景のもとで、心臓死（心停止死）ではなく循環死という概念が受け入れられるかも鍵となるであろう。それに伴って、死亡宣告の要件、宣告前のヘパリン投与などの介入の是非、宣告後臓器摘出操作開始までの時間、すなわちstand (hands)-off時間、などをどう決めるかが課題となる。これまで出されているcDCDについての集中治療や麻酔関係の国際的ステートメントを参考に<sup>10, 35)</sup>、わが国でどう扱うべきかの議論が必要であろう。いずれにせよ社会が納得できるガイドライン作りが求められる。

一方で臓器保存という医学的側面を考えるとcDCDは大きなチャレンジで、摘出臓器の保存と移植前の機能評価を行う上でEVMPは重要である。心臓、肺等で汎用されているOCS<sup>TM</sup> (Organ Care System, TransMedics, Andover, USA)は高額であり、そのままわが国への導入は難しい現状がある。今後国産のEVMP装置の開発も急がれるところである。

#### VII. 提言

cDCDによるドナープール拡大は肺と心臓に限るのではなく臓器移植全体の問題である。心臓移植は外して、肺や肝臓だけであればcDCDへの抵抗感が少ないとも言える。しかし心臓移植ができてこそcDCDが存在するとも考えられる。かかる背景も考え、臓器横断的に動くべく関連の学会や研究会への要望を提言（私案）としてまとめた（表3）。ここでcDCDについて軽々に呼びかけることは現状のDBDの動きに水を

表3 わが国の臓器移植に関連する学会・研究会への提言

1. 日本移植学会は臓器横断的にドナープール拡大の議論を進め、活動目標に cDCD を包含した DCD を加える。
2. 臓器移植関係の学術団体は提供側とも連携し、cDCD を含めた DCD の導入において克服すべき課題について纏めると共に行政との協議を進める。
3. 日本臓器移植ネットワークの協力の下で現状の臓器提供における DCD の現状ならびに潜在的 cDCD 候補に関し検討する。

差すことになりかねない。とはいえ、このまま現状を看過することは臓器移植に関わるプロフェッションとしての責任が問われるであろう。一方で、救急医療の現場では多くの医療者が重症患者の救命に明け暮れる中で終末期患者の臓器提供に多大な努力を払われている<sup>36)</sup>。まずこのことに移植関係者は感謝しなければならない。その上で cDCD に繋がる可能性のある事例はどの位発生しているかの調査も必要である。日本臓器移植ネットワークのこれまでのドナー情報に関するデータ<sup>34)</sup>からの分析が求められる。

### VIII. まとめ

MC-III が対象である cDCD には WLST という人の死に関わる倫理的、法的課題がある。uDCD は先進的な補助循環や EVMP を駆使しても臓器の虚血障害のリスクは無視できないことから、uDCD の腎臓以外でのドナープール拡大効果は限定的であろう。したがって臓器移植関係者はドナープール拡大に cDCD が重要な位置を占めることを共通の理解とすべきと考えられる。

現行の臓器移植法の「死亡した者が生存中に有していた自己の臓器の移植術に使用されるための提供に関する意思は尊重されなければならない」(第二条)が今後の活動の拠り所となる。

本論文は第57回日本移植学会(2021年9月19日)、臓器横断的シンポジウム-1で発表した「Controlled DCD(心停止ドナー)に我々はどう向き合うか:心臓移植の立場から」,を基にした。

利益相反:本研究に関し各著者とも申告すべき利益相反はない。

### 文 献

- 1) 日本臓器移植ネットワーク(JOTN). 臓器提供件数の年次推移(2021年). <https://www.jotnw.or.jp/explanation/07/01/>
- 2) 松田暉. 心臓移植登録患者の待機中死亡に関する全国調査—臓器配分システム改定への考察—. 移植 2019; 54: 291-298.
- 3) 岡田克典. 世界と我が国のレジストリーレポートから見た肺移植の現状. 医学の歩み 2015; 255: 797-800.
- 4) 許俊英. 臓器移植におけるマージナルドナーとは? ドナーの善意を大切にするための努力. 移植 2015; 50: 337-342.
- 5) Lomero M, Gardiner D, Coll E, *et al.* Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transplant Int* 2019; 33: 76-88.
- 6) NHS (UK)-Blood and Transplant: ODT (Organ Donation and Transplant) Website. <https://www.odt.nhs.uk/deceased-donation/best-practice-guidance/donation-after-circulatory-death/>
- 7) Though M, Ruiz A, Evrard P, *et al.* New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transplant Int* 2016; 29: 749-759.
- 8) 松田暉, 川島康生, 白倉良太. 心停止ドナー(DCD)からの心臓移植を我々はどう考えるか. 胸部外科 2022; 75: 44-48.
- 9) WHO Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT). <http://www.transplant-observatory.org/2020-international-activities-report/>
- 10) Dominguez Gill B, Ascher N, Capron AM, *et al.* Expanding controlled donation after the circulatory determined of death: statement from an international collaborative. *Intensive Care Med* 2021; 47: 265-281.
- 11) Egan T, Lambert CJ, Reddick RL, *et al.* A strategy to increase the donor pool; the use of cadaver lung for transplantation. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 113-121.
- 12) Shirakura R, Matsuda H, Nakano S, *et al.* Cardiac function and myocardial performance of 24-hour-preserved asphyxiated canine hearts. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 440-444.
- 13) Shimada K, Kondo M, Handa Y, *et al.* The possibility of lung transplantation from non-heart-beating donors: experimental study in a canine model. *Transplant Proc* 1994; 26: 880-881.

- 14) Date H, Izumi S, Miyade Y, *et al.* Successful canine bilateral single-lung transplantation after 21-hour lung preservation. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 336-341.
- 15) Love RB, Stringham JC, Chomiak PN, *et al.* Successful lung transplantation using a non-heart-beating donor. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: S88.
- 16) Steen S, Sjoberg T, Pierre L, *et al.* Transplantation of lungs from non-heart-beating donor. *Lancet* 2001; 357: 825-829.
- 17) Gomez de Antonio D, Marcos R, Laporta R, *et al.* Results of clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating-donors. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 529-534.
- 18) Snell GI, Levvey BJ, Oto T, *et al.* Early lung transplantation success utilizing controlled donation after cardiac death donors. *Am J Transplant* 2008; 8: 1282-1289.
- 19) Mason DP, Murthy SC, Gonzalez-Stawinski, *et al.* Early experience with lung using donors after cardiac death. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 561-563.
- 20) Cypel M, Sato M, Yildirim E, *et al.* Initial experience with lung donation after circulatory death in Canada. *Can J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 753-758.
- 21) Oto T. Lung transplantation from donation after cardiac death (non-heart-beating) donors. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56: 533-538.
- 22) Machuca TN, Merdier O, Collaud S, *et al.* Lung transplantation with donation after circulatory determined death donors and the impact of Ex Vivo lung perfusion. *Am J Transplant* 2015; 145: 993-1002.
- 23) Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, *et al.* International Society for Heart and Lung Transplantation donation after circulatory death registry report. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 675-682.
- 24) Van Raemdonck DV, Keshavjee S, Levvey B, *et al.* Donation after circulatory death in lung transplantation—five-year follow-up from ISHLR Registry. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 1235-1245.
- 25) Boucek MM, Mashburn C, Dunn SM, *et al.* Pediatric heart transplantation after declaration of cardiocirculatory death. *N Engl J Med* 2008; 359: 709-714.
- 26) Chew HC, Iyer A, Connellan M, *et al.* Outcomes of donation after circulatory death heart transplantation in Australia. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1447-1459.
- 27) 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* 2020; 39: 1463-1475.
- 28) Hoffman JRH, MacMaster WG, Rali AS, *et al.* Early US experience with cardiac donation after circulatory death (DCD) using normothermic regional perfusion. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40: 1408-1418.
- 29) 湯沢賢治. 心停止後の臓器提供 日本と欧米: 現状と取組. 厚生科学審議会資料. 2021年5月19日. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000780840.pdf>
- 30) 大谷真二, 大藤剛宏, 三好新一郎. DCD肺移植および新しい肺保存法. *医学のあゆみ* 2016; 255: 809-813.
- 31) Miyoshi K, Oto T, Konishi Y, *et al.* Use of extended-criteria lungs on a lobe-by-lobe basis through ex vivo lung perfusion assessment. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 1819-1821.
- 32) Nakajima D, Date H. Ex vivo lung perfusion in lung transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 69: 625-630.
- 33) 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>.
- 34) 布田伸一. わが国における心臓移植のこれからの発展に向けて. *胸部外科* 2020; 75: 37-43.
- 35) Statement on controlled organ donation after circulatory death. American Society of Anesthesiologists (2017). <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/statement-on-controlled-organ-donation-after-circulatory-death>
- 36) 横田裕行, 他. 心停止後臓器提供への対応. 臓器提供ハンドブック: 終末期から臓器の提供まで. 横田裕行(監修). 東京: ヘルス出版, 2019.