

臓器移植

医学部 土肥雪彦

人工臓器と臓器移植

人間の生命を維持していくために働いている重要臓器は、ざっと挙げても脳、心臓、肺臓、肝臓、腎臓、膵臓などがある。昔から「肝心要め」というが、これらの臓器はそのいずれの機能が障害されても生命を維持することは難しくなる。患者さんの命を救うためには障害された主要臓器の機能を人工臓器で代行してやるか、臓器移植が必要となる。

人工臓器の現状

人工臓器では、人工腎臓で20年ぐらい、人工心臓では数か月間機能を代行して患者さんの生命を維持することもできるが、人工肝臓、人工肺臓などでは週単位の機能代行はまだ不可能である。ましてや人間そのものの存在にかかわる脳に関しては、いかに進化したスーパーコンピューターといえども、その機能を代行することは当分は不可能であろうし、個々の人格なり尊厳性などまで取って代わるといふわけにはまいらぬであろう。

臓器移植の現状

臓器移植のほうは、腎移植は、20年前ぐらいから臨床的な治療法として定着し確実な成績を挙げているし、サイクロスポリンAという優れた免疫抑制剤が使用できるようになってからは、肝移植、心移植、心肺移植、膵移植など、いい成績がえられるようになり、欧米では重症の慢性臓器不全に対する基本的な治療法として定着している。多数の移植センターが設立され多く

の患者さんを救うべく献身的な診療が行われている。

現在世界では一年間に、心移植は約2,200例、肝移植は約1,200例、腎移植に至っては15,000例ぐらい行われ、一年生存率も90~80%に達している。

日本の現状

ただ日本では、残念なことに角膜、骨髄移植と腎移植しかおこなわれていない。心臓や肝臓は血流停止に極めて弱く、血液が流れなくなると、直ちに冷却しないかぎり激しい組織障害がはじまる。そのため心停止し死亡した患者さんからいただいた心臓や肝臓を移植しても機能が回復しないことが多いので、欧米では脳死で心拍動のある患者さんから臓器を提供していただき移植するというシステムが定着しており、「自分が脳死になったら病気で移植以外救命の方法のない患者さんのため自分の臓器を提供してもよい」と登録するドナーカードシステムも広く一般に普及している。我が国では長い間、脳死に対する議論が十分行われることなく放置され、脳死のかたからの臓器提供に関しても十分な理解が得られず不可能に近いありさまで、肝臓や心臓移植を国内で再開実施するのは極めて困難な環境であった。

我が国でも肝、心移植を手技的に問題なく行い得る施設は多く、基礎的研究ではむしろ欧米より優れた業績も挙げているが、現状では提供者がおられないので実際に患者さんを引き受け

移植してあげるわけにはいかない。外国に行き移植を受けられた患者さん以外は、肝、心移植の再開される日を一日千秋の思いで待ちつつ亡くなられたのである。最近ようやく厚生省脳死判定基準や日本医師会生命倫理想談会からの「脳死を人の死と認める。臓器提供者、患者家族、移植をうける患者本人の承認があれば移植してもよい」とする最終報告などが出され、心、肝移植再開への道が開かれつつある。

広島大の場合

我々の教室でも、腎移植は120例ほど経験し、手術手技や術直後の管理、免疫抑制法など充分熟達しているし、肝移植についても肝移植センターのメッカとされているピッツバーグ大学外科の Stazl 教授のもとで小生をはじめ多くの医師が研修を受けたが、現在も毎週ブタを用いて肝移植実験を繰り返し、肝移植の臨床応用再開の日のために万全の態勢を取っている。以下移植成功の鍵となる諸問題の内、我々が特に力を入れている事項について紹介してみる。

臓器の保存

摘出して移植に用いる臓器をある時間保存できれば、臓器を他の移植センターへ転送したり、移植手術をゆっくり待期的に行うことも可能となる。脳死患者さんからいただいた臓器では摘出直前まで血流が保たれているので、直ちに4℃ぐらいに冷却した保存液で灌流し冷却保存する。いろいろな保存液を調べてみたが、カリウムを濃くし、浸透圧も高めにしたコリンズ液を使用すると、腎臓で36時間、肝臓なら12時間は保存しておき移植できる。コリンズ液の電解質をすこし変更し、細胞膜不透過性の糖であるリフィノース、ラクトビオネイトや、有害な活性酸素の発生を消去するグルタチオンなどを添加した特殊保存液(UW-solution)を用いると、腎臓で48時間、肝臓でも24時間の保存が可能となった。

特殊な灌流保存機をもちい、人の血清に近い液を酸素化、pH 調節して臓器を持続灌流して保存する方法もあり、我々の成績では腎臓で72時間、肝臓はかなり難しいが36時間の保存は可能なようである。

日本ではまだまだ心臓死のかたから臓器をいただくことが多いので、血流停止による障害、すなわち虚血障害を防止するような薬物はないかと、本学生化学教室と共同研究を行っている。どうも虚血一再灌流でおこる障害はフリーラジカルやそれに続く過酸化脂質が関与し、生体膜障害がその主因のようである。CoQ₁₀とか vitamin E 等がこの虚血障害の防止に有効なことが判明し、これの薬剤を投与しておくことにより心臓死の方からの肝臓を用いて肝移植成功の可能性が出てきた。

免疫抑制

動物には自己と他者を区別し、他者の細胞や組織が自分の体内に侵入してくると、これに反応して拒絶排除する能力が備わっている。人の場合、リンパ球やいろんな組織に HLA という主要組織適合性抗原が存在しており、これによって自己、非自己を区別している。一卵性双生児の場合は HLA 抗原型が完全に一致しているので、互いの皮膚や肝臓を交換し移植しても、全く拒絶することなくほぼ永久に生着する。しかし親子間や他人から臓器をもらって移植する場合、多かれ少なかれ HLA 抗原型がことなるので、何も処置しなければ必ず拒絶反応を起こし、移植臓器は破壊排除される。

この拒絶反応を押さえるために用いる薬剤を免疫抑制剤とよび、イムランのような代謝拮抗剤や、プレドニンのような副腎皮質ホルモン剤、抗リンパ球血清のような生物活性製剤等が昔からよく用いられ、腎移植ではほぼ満足できる成果をあげてきた。ただ、これらの薬剤では、骨

髄抑制や感染症などの副作用があり、免疫抑制力もやや弱く、肝移植や心移植では十分な成績が挙げられなかった。1980年代からサイクロスポリンAというカビから精製された抗生物質が導入されたが、免疫抑制力は強く、お陰で肝、心移植成績は画期的な向上を見た。その作用機序としてリンパ球の分化活性化に関与しているインターロイキン2という物質の産生を抑制し、また免疫反応抑制に関与するサプレッサーT細胞の誘導にも働くなどが挙げられている。我々の生体腎移植の成績でも、サイクロスポリンAを使用しはじめてから一年生着率は90%に向上しており、満足すべきものであった。

その他に国産抗生物質でFK-506、デオキシスバガリンという新しい免疫抑制剤も検討しているが、前者はサイクロスポリンAと作用が似ているが力価は100倍、後者は抗癌作用と免疫抑制作用があり、肝臓癌患者の肝移植に使えそうであった。両者ともラット肝移植モデルではサイクロスポリンAと同等以上の生着率を示してお

り、今後日本での肝移植に強力な武器になると思われる。

今までの方法では拒絶反応のみならず、感染や癌を防ぐ大切な免疫防御能まで抑制する。一番良いのは拒絶反応だけを特異的に抑制する方法で、我々は拒絶反応をおさえるサプレッサーT細胞を分離し増殖させて利用したり、これから抑制因子の分離など試みているが、期待できそうだ。

若い人への期待

以上臓器移植について我々の教室の仕事と関連させながら述べたが、これからはばらく移植は21世紀の外科の主要領域になると思う。医学部では、人工臓器と移植の両輪をうまく回転させ、臓器機能不全で死にひんした人々を救うことが可能となるよう、いろんな視点からの学際的な基礎、臨床研究が行える臓器置換研究施設を設置すべく努力している。将来この分野へ、強固な意思と情熱、それに柔らかい頭脳をもった若い人達が参加してくれることを期待している。

