

## オーストラリアでのDCD (donation after circulatory death) の適応, 成績を含めた現状と今後の展望

慶應義塾大学医学部外科学 (心臓血管)

松本 順彦

Yorihiko MATSUMOTO



### 1. はじめに

移植医療において、ドナー数の確保、臓器機能維持は全臓器における課題である。脳死ドナー (DBD) 心臓移植においては安定した治療成績が得られている一方で、心不全パンデミックを迎えるといわれている現状において、心臓ドナー数の確保は喫緊の課題である。そこで、心停止ドナー (DCD) 心臓移植は、ドナープール拡大の有効策として、全世界的に注目されている。

St Vincent's Hospital Sydney (SVHS) はオーストラリアで最も規模の大きい心臓移植施設の1つで、年間50~70例前後の心臓移植が行われている。SVHSでは、いくつかの基礎的研究、動物実験を経たのちに、世界に先駆けて2014年よりDCD心臓移植プログラムが開始された<sup>1)</sup>。2023年9月時点で延べ92例のDCD心臓移植が施行され (図1)、DBD心臓移植と遜色のない臨床成績が報告されている<sup>2)~4)</sup>。

筆者は、2019年~2022年のSVHS留学中に、クリニカルフェローとしてDCD摘出チーム (心臓、肺) に参加した。本稿では、SVHSでの経験とデータをもとに、オーストラリアでのDCD心臓移植の現状と展望を報告する。

### 2. オーストラリアでのDCD心臓移植の現状

#### 1) 適応

基本的にはcontrolled DCD (マーストリヒト分類Ⅲ) が適応となっている。本人に臓器提供の意思があり、55歳未満 (2018年までは40歳未満)、正常心機能で心臓手術の既

往のない患者が現在のプロトコル上の条件となっている。本人の臓器提供の意思表示がない場合は、ドナーの家族・近親者の同意のもとに行われる。DBDと異なり、脳死判定を経る必要はない。不可逆的な障害があり、治療撤退後に生存可能性がないと判断される場合に、controlled DCDとして取り扱われ、計画的な治療撤退 (withdrawal of life support, WLS) が行われる。近年、ニューサウスウェールズ州では安楽死に関する法案が可決された。これにより、神経膠芽腫 stage IVなどの患者は、臓器提供の意思があれば安楽死後にDCDドナーとなることができる。

#### 2) 方法

プロトコルは全例でOrgan Care System (OCS™) を用いたdirect procurement protocol (DPP) を用いている<sup>5)</sup>。まず、予定されたタイミングでWLS (抜管を含む) が行われ、その後、心停止に至ると、拍動再開がないことを一定時間確認 (stand off) して死亡宣告となる。基本的に、死亡宣告までは摘出チームのドナーへの接触は許されない。死亡宣告後、速やかに手術室へ搬送し、手術室到着後は速やかに消毒、ドレーピングを行い、間髪置かずに関胸手技が開始される。

最初に、OCS回路充填用の血液をドレナージするために、右心耳にカニューレーションを行い、血液を約1~1.2 l 確保する必要がある。SVHSでは、リザーバフィルタの血栓予防として2~3 mgのtirofiban (抗血小板剤) をリザーバに添加している。その後、大動脈を遮断し、心筋保護液を投与し、心臓摘出となる。心臓摘出後はバックテーブルでカニューレーションを行い、OCS™に装着して再灌流し、拍動再開となる。DCD肺移植も行われる場合は、心臓摘出に引き続いて肺摘出も同チームで行う。搬送中は15分ごとの血液ガス分析でドナー心のアセスメントを行う。移植施設に到着すると、移植直前にOCS™上で心筋保護液

#### ■ 著者連絡先

慶應義塾大学医学部外科学 (心臓血管)

(〒160-8582 東京都新宿区信濃町35)

E-mail. yori.matsumoto@keio.jp

Heart Transplant at St Vincent's Hospital (2014 - Sept 2023)

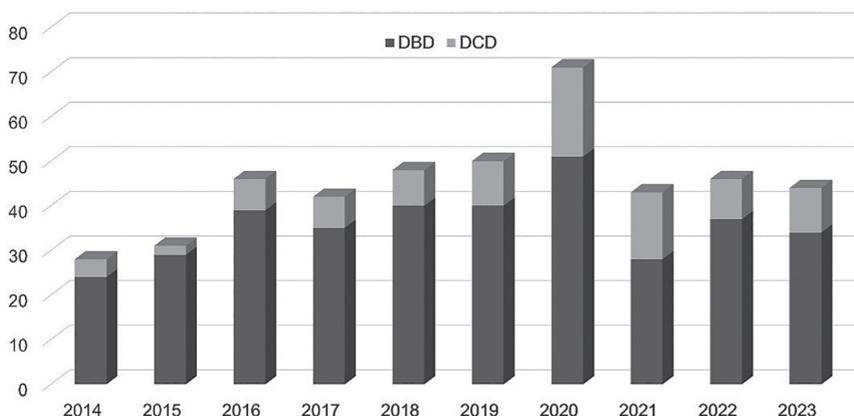


図1 SVHSでの心臓移植数の推移  
DBD：脳死ドナー、DCD：心停止ドナー

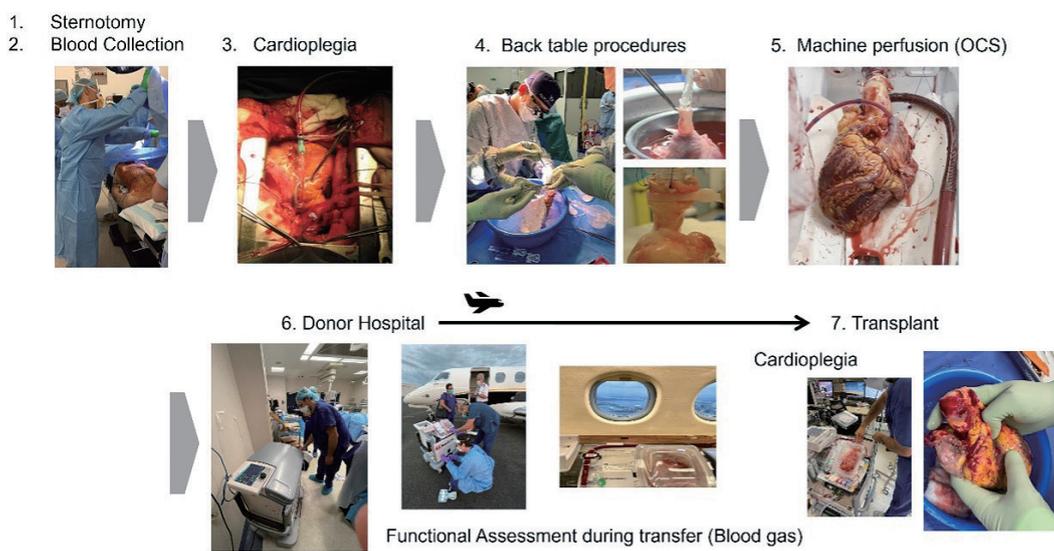


図2 DPPでのDCD心臓摘出から移植までの流れ

を投与し、心停止としてからレシピエントに移植される(図2)。ドナー心が移植可能についての判断は、OCS™管理中のラクテート濃度の推移と、直視での収縮能などの評価によって判断されている。ラクテート値が低下傾向にあり、静脈側のほうが低くなる場合は移植可能と判断し、逆に上昇傾向を認める場合は移植を断念することになる。また、冠動脈の石灰化が触知されるようなケースでは、OCS™上で冠動脈造影を行うことも可能である。

### 3) 成績

SVHSでは2014年～2023年9月時点で、DCD心臓摘出チーム派遣が156回あり、このうち実際に心停止となって心臓摘出に至ったドナーが127例(81%)、最終的にDCD心臓移植に至った症例が92例(59%)であった(図3)。WLS後に心停止に至らないものが29例、OCS™上で移植

不適と判断されたものが29例であった。SVHSでDCD心臓移植開始後、期間全体の心臓移植数は26%増加していた。DCD心臓移植の術後1年、5年生存率は94%、88%であり、脳死下心臓移植と同等の成績であった。心臓移植後ECMO(extracorporeal membrane oxygenation)を要したsevere primary graft dysfunction(sPGD)は、初期23例(2014年～2018年)の成績では35%(8/23)であったものの、後期51例(2018年～2022年)では8%(4/51)と著明な改善を認めた( $P < 0.01$ )<sup>2),4)</sup>。

### 3. 技術的、制度的、倫理的な側面について

#### 1) 技術的側面

SVHSで施行されたDCD心臓移植74症例の解析によると、withdrawalプロセス(図4)におけるasystolic warm

### DCD heart retrieval in St Vincent's Hospital (2014-Sept 2023)

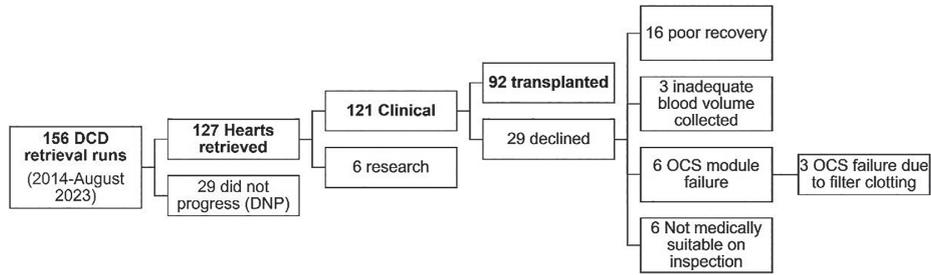


図3 DCD心臓摘出チーム派遣回数と移植数の内訳

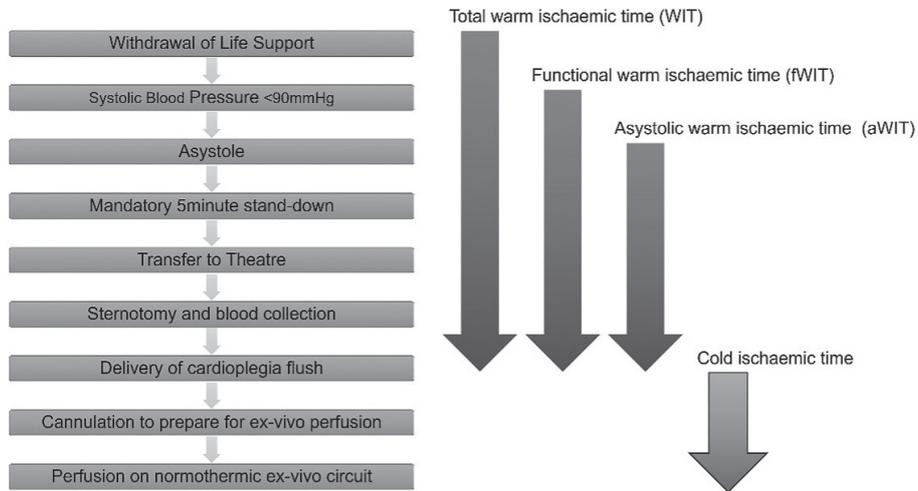


図4 治療撤退後の流れと虚血時間の定義

	sPGD + (n=12)	sPGD - (n=62)	P
Cold ischemic time (min) [mean ± SD]	30 ± 9	<b>38 ± 10</b>	0.015
<b>aWIT (min) [median (IQR)]</b>	<b>15 (12-17)</b>	13 (11-14)	0.03
<b>aWIT &gt;15min [n(%)]</b>	<b>5/12 (42)</b>	4/62 (6)	0.004
Functional WIT(min) [mean ± SD]	18 ± 4	<b>20 ± 6</b>	0.33
Total WIT (min) [mean ± SD]	23 (21-25)	<b>27 (23-31)</b>	0.6
OCS Run time (min) [mean ± SD]	309 ± 56	276 ± 56	0.07

図5 DCD心臓移植におけるグラフト機能不全の予測因子

ischaemic time (aWIT: 心停止から心筋保護液注入までの時間) > 15 minがsPGD発生率に有意に関連していた(図5)。aWITのうち10分程度はstand offとフロア間の搬送時間に費やされるため、外科医は執刀から少なくとも5分以内に心筋保護液を注入する必要がある。つまり、治療撤退の場所が手術室に近いほうが望ましく、搬送手段・経路は十分に検討される必要があり、外科医は手技に習熟している必要がある。このような条件を常に整える必要があるため、

臓器提供施設におけるコミュニケーションは非常に重要であり、心臓摘出チームの担う役割は非常に大きいといえる。SVHSではDCD心肺摘出チームは外科医3名、臨床工学技士1名、コーディネーター1名で構成され、ほぼ固定されたメンバーで行っていた。

また、OCSTMの還流時間、観察時間の管理も非常に重要である。SVHSにおける初期のDCD心臓移植では、還流液中のラクテート値が十分に低下してから移植を判断してい

たが、それによってOCS™使用時間が長くなる傾向にあった。OCS™を長時間使用した場合、心筋の浮腫が進行し、術後のECMO使用率が高くなる傾向がみられた。そのため、最近ではラクテート値が下降傾向に入ったタイミングで移植判断を行い、いたずらにOCS™使用時間が長くないよう配慮している。また、アルブミンの付加などで心筋浮腫の予防をしている。移植の可否、OCS™からおろすタイミング、レシピエントの執刀時間などの判断は、搬送中の心臓摘出チームと逐一やり取りをしながら決定していく。Marginal donorである場合や、レシピエントが再開胸症例である場合などでは、慎重な判断が求められる。

## 2) 制度的・倫理的側面

開始当初においては、オーストラリアにおける法的定義と実践との間の齟齬が重要な議論的であった<sup>6)</sup>。オーストラリアでの法律上の死の定義は、①循環の不可逆的停止、②脳死となっている。DCD心臓移植の実施に際しては、心臓が拍動再開することが①の条件と矛盾する、といった意見が初期にみられたようである。解決策として①の条件の改定などが提案されたこともあるが、2024年2月現在は法改正にまでは至らずに、おおむね社会的な理解を得て実施されている。

DCD心臓移植の摘出方法にはDPPと normothermic regional perfusion (NRP) とがあるが、NRPはVA (venoarterial)-ECMOによりドナーの循環が再開されるため、オーストラリアでの法的適合性は得られないとされている。またstand offの長さやantemortem heparin (循環停止以前にヘパリンを投与)については州ごとに取り決めが異なり、常に確認が求められる。これらは臨床成績を左右する非常に重要な要素であるため、より慎重にルールづくりを行う必要がある。

## 4. 今後の展望

### 1) 基礎から臨床への応用

DCD移植全般において、antemortem heparinの倫理的な是非については以前より議論されている。一方、DCD心臓移植においては、臓器保護効果としての有用性は動物実験によって報告されている<sup>7)</sup>。SVHSでの臨床結果では有意差は認めないものの、antemortem heparinによりsPGD発生率は抑えられる傾向にあった。現在の問題点は、ドナー施設ごとのルールによってantemortem heparinの可否が決定されている点であり、オーストラリアにおいても投与の可否は州によって異なる状況にある。

虚血耐性に関するDCD心臓移植モデルの動物実験では、Hi1a (シドニージョウゴグモ由来のASIC1a inhibitor) によ

り、虚血再灌流による心筋障害の抑制作用が有意に高いことが報告されており、臨床応用に近い段階まで研究が進んでいる<sup>8)</sup>。

## 2) 本邦における課題

本邦においても同様に、まず法的適合性から検討されるであろう。加えて、WLSの手順についても、どのような形で社会的に受け入れられるかが焦点になる。Stand offの長さや、家族とのお別れの時間は十分に配慮されるべきではあるが、移植の成功の観点からは最小限にすべきである。Antemortem heparinの可否、タイミングについても、移植結果に及ぼす影響などは十分に理解される必要がある。移植成功がドナーと家族の願いであるはずであるため、臨床データも十分に考慮した合理的なプロトコルの作成が望まれる。さらに加えると、SVHSの例でもある通り、DCD心臓移植においては摘出臓器のうち一定数が不使用となるという点も理解されなければならない。ドナー家族の十分な理解と、不使用となった臓器の取り扱いについても確認が必要である。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Scheuer SE, Jansz PC, Macdonald PS: Heart transplantation following donation after circulatory death: Expanding the donor pool. *J Heart Lung Transplant* **40**: 882-9, 2021
- 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) Connellan M, Dhital K: Donor heart procurement from the donation after circulatory death pathway. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery* **22**: 58-67, 2017
- 6) Bhatia N, Tibballs J: Heart Transplantation after Circulatory Death: It Is Time to Redefine Death according to Irreversible Cessation of the Circulation and Reconcile It with Irreversible Cessation of Brain Function. *UNSWLJ* **45**: 1154, 2022
- 7) Gao L, Doyle A, Villanueva J, et al: Enhanced functional recovery of the heart donated after circulatory death determination with antemortem heparin. *J Heart Lung Transplant* **39**: 607-9, 2020
- 8) Scheuer S.E, Gao L, Hicks M, et al: Hi1a, an ASIC1a inhibitor, significantly improves the tolerance of donor allografts to ischaemia in a rodent model of DCD heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* **38**: S182, 2019