

先進医療専門家会議構成員

氏 名	役 職	分 野
赤川 安正	広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授	歯科
天野 史郎	東京大学教授	眼科
新井 一	順天堂大学医学部附属順天堂医院長	脳神経外科
飯島 正文	昭和大学名誉教授	皮膚科
加藤 達夫	国立成育医療研究センター名誉総長	小児科
金子 剛	国立成育医療研究センター一部長	形成外科
○ 北村 惣一郎	国立循環器病研究センター名誉総長	心臓血管外科
斎藤 忠則	東京臨海病院副院長	泌尿器科
笹子 三津留	兵庫医科大学教授	消化器科
◎ 猿田 享男	慶應義塾大学名誉教授	内科（内分泌）
竹中 洋	大阪医科大学長	耳鼻咽喉科
田中 憲一	新潟県厚生連新潟医療センター院長	産婦人科
田中 良明	川崎幸病院副院長・放射線治療センター長	放射線科
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科教授	神経内科
戸山 芳昭	慶應義塾大学教授	整形外科
中川 俊男	新さっぽろ脳神経外科病院理事長・院長	治験
永井 良三	自治医科大学学長	循環器内科
樋口 輝彦	国立精神・神経医療研究センター総長	精神科
福井 次矢	聖路加国際病院長	医療経済
松原 和夫	京都大学医学部教授	薬学
渡邊 清明	国際医療福祉大学教授	臨床検査

◎ 座長

○ 座長代理

第2項先進医療の新規届出技術について
(届出状況/7月受付分)

先 - 1
24. 8. 23

整理番号	技術名	適応症等	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金	受付日 ※3
305	MRガイド下で集束超音波器(ExAblate2000)を用いた子宮筋腫のアブレーション(MRgFUS; MR-guided focused ultrasound surgery)	子宮筋腫 MRIで診断された子宮筋腫で、過多月経・月経困難症・圧迫症状等の症状をゆうするもの	45万5千円	4万8千円	2万円	H24.6.25
306	骨盤内閉鎖循環下抗がん剤灌流療法	手術不能な進行性骨盤内悪性腫瘍患者(直腸癌再発、進行性膀胱癌、骨盤内臓器への転移、骨盤内リンパ節転移症例等)で化学療法や放射線治療を行うも癌が進行し、これ以上通常の治療を行っても癌の進行を抑えられないと考えられる患者	45万8千円	53万5千円 食事療養費 5千円	22万9千円 標準負担額 2千円	H24.6.29
307	難治性真菌眼感染疾患に対する包括的迅速PCR診断	真菌眼感染症が疑われる角膜炎、ぶどう膜炎、術後感染性眼内炎、転移性眼内炎	3万3千円	2万2千円	9千円	H24.7.11
308	難治性細菌眼感染疾患に対する包括的迅速PCR診断	細菌性眼感染症が疑われる角膜炎、眼内炎	3万5千円	177万2千円(食事療養費6万7千円含む)	73万円	H24.7.11
309	難治性ウイルス眼感染疾患に対する包括的迅速PCR診断	ヘルペスウイルス眼感染症が疑われる角膜炎、虹彩炎、網膜炎	3万4千円	133万5千円(食事療養費3万3千円含む)	55万7千円	H24.7.11
310	CYP2C9・CYP2C19遺伝子多型検査	CYP2C9はフェニトイン、ワーファリン、トルブタミドなどの複数の薬剤を代謝するが、エビデンスのあるフェニトインを処方される疾患:てんかんが適応症となる。 CYP2C19はフェニトイン、ジアゼパム、クロバザム、アミトリプチリン塩酸塩、セルトラリン塩酸塩、メチルフェニデート、オメプラゾール、プロプラノロールなどの複数の薬剤を代謝するが、エビデンスのあるフェニトイン、クロバザムを処方される疾患:てんかんが適応症となる。	1万7千円	18万5千円	4万6千円	H24.7.20

- ※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。
- ※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。
- ※3 原則として21日以降の受付の場合は翌月受付分として処理している。

【備考】

- 「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。
- 「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした、先進的な医療技術。

**先進医療の新規届出技術(既評価技術の新規共同実施)について
(届出状況／7月受付分)**

整理番号	技術名	適応症等	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	受付日 ※3
005	IL28Bの遺伝子型測定によるインターフェロン治療効果予測	C型慢性肝疾患。 ただし、インターフェロン・リバビリン治療効果が見込まれるものに限る。	2万2千円	H24.6.28

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

※3 原則として21日以降の受付の場合は翌月受付分として処理している。

【備考】

○「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。

○「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした、先進的な医療技術。

第2項先進医療の新規届出技術について
(6月受付分)

先 - 2
24. 8. 23

整理番号	技術名	適応症等	保険給付されない費用 ^{※1※2} (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 ^{※2} (「保険外併用療養費」)	保険外併用療養費分に 係る一部負担金	受付日 ^{※3}	事前評価		その他 (事務的対応等)
							担当構成員 (敬称略)	総評	
302	ダブルバルーン内視鏡を用いた胆膵疾患の 診断と治療	術後再建腸管における閉塞性黄疸、胆管炎、胆管結石等の膵胆道疾患 (除外症例:消化管穿孔が疑われる場合)	14万8千円	35万5千円	14万9千円	H24.6.4	-	-	返戻 (保険内評価技術)
303	移植用腎修復術	ドナー:単発の小径腎腫瘍(直径4cm以下)と診断されていること レシピエント:慢性腎不全による透析治療中であること	5万2千円	74万7千円	32万円	H24.6.20	斎藤 忠則	保留	別紙1
304	ハイスピードデジタル撮像による声帯振動の 解析	ストロボスコープで解析不能な重度の音声障害、声帯振動障害	1万6千円	1万8千円	2千円	H24.6.20	-	-	返戻 (保険内評価技術)

- ※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。
 ※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。
 ※3 原則として21日以降の受付の場合は翌月受付分として処理している。

【備考】
 ○「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。
 ○「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした、先進的な医療技術。

【事務局提出資料】

病腎移植における評価療養の対象範囲について

1. 論点

- 評価療養は、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養であることから、その対象範囲については、これらの趣旨を踏まえた適切な設定が必要である。
- 届出書においては、評価療養の範囲は、移植用腎修復術（摘出した腎からがんを切り出し、修復する手技）のみとされ、腎を採取する手術や病腎を移植する手術は保険診療の範囲内とされている。

（届出書の状況）

腎の採取	移植用腎の修復	病腎の移植

…保険診療 …評価療養

(1) ドナーからの病腎の摘出について

通常の保険診療で行われている移植用腎採取術は健康な腎を念頭においた手術であるため、病腎を摘出するという部分については、評価が必要であり、評価療養とすることが適切である。

(2) レシピエントへの病腎の移植について

本件は、病腎移植術についての評価を行うものであり、当該技術については、評価療養として実施することを前提とすべきである。

【事務局提出資料】

2. 適切な評価療養の範囲について

以上のような論点を踏まえ、下記の通りとするのが適切ではないか。

ドナーに実施

レシピエントに実施

腎の摘出

当該手技に特
化した部分

移植用腎の修復

病腎の移植

…保険診療

…評価療養

病気腎移植（修復腎移植）に関する論点

1. 技術的（医学的）な課題

（1）ドナー側

ドナーに及ぼす影響等についての医学的な評価が必要。

- ① 提供後に残存する腎機能（健康影響）に関する評価（腎部分切除術を行い、腎機能を温存した際の予後と、腎全摘術を行った場合の予後の比較（循環器疾患等のリスク等））
- ② 移植用腎採取術の影響に関する評価（通常的全摘術と血管結紮順序が異なる等の手術操作の違いに伴う、ドナーに対するがんの播種リスク、出血リスク等）
- ③ 腎全摘時の摘出腎に関する病理学的検索実施によってドナーが得るメリットに関する評価
- ④ 小径腎がんであっても患者の医学的要件から全摘術を適用せざるを得ない条件（そのような場合があり得るのかも含めて；どのような患者像・小径腎の状態であれば、残存腎が機能するにも関わらず、全摘術を適用せざるを得ないのか。）

（2）レシピエント側

病気腎移植に伴うドナーからのがんの伝播のリスク等について、医学的な評価が必要。

- ① 移植後の発がんリスク（免疫抑制剤の投与の影響）及びがんの伝播のリスク（がん患者ドナーからの病気腎移植に伴って生じる発がんリスク）の評価
- ② 透析継続によるレシピエントの健康影響（循環器疾患等のリスク）の評価

2. 倫理的な課題

(1) ドナー側

- 病気腎移植のドナーにとってのメリットの有無やどのようなデメリットがあるかを踏まえ、患者の同意が仮にあったとしても腎全摘は認められないか、患者に対する適切な説明と同意があれば、認められるか、整理が必要。

(2) レシピエント側

- 病気腎移植のレシピエントにとっての発がんリスクについて、一般的な治療リスクと同列にとらえて、透析継続の健康影響と総合して判断すべきか、程度の差によらず認められないか、整理が必要。

3. 実施手続き等に関する課題

(1) 実施施設に係る基準

- ① 小径腎がんに対して部分切除術が実施可能な施設であること
- ② 摘出施設（ドナー側）と移植施設（レシピエント側）の連携について、透明性及び公平性が担保できる仕組みの整備

(2) 患者（ドナー）への対応

- ① 中立な立場から、説明を行い、移植用に腎を提供することについて、同意を取得することが担保できる仕組みの整備

(3) レシピエント側への対応

- ① レシピエントの登録及び選定について、透明性及び公平性が担保できる仕組みの整備
- ② レシピエントの登録時及び移植術実施前において、中立な立場から病気腎移植のリスクを含めた説明を行い、同意を取得することが担保できる仕組みの整備

先進医療の名称	移植用腎修復術
適応症	
ドナー:単発の小径腎腫瘍(直径4cm以下)と診断されていること レシピエント:慢性腎不全による透析治療中であること	
内容	
(先進性)	
<p>厚生労働省研究班が2007年にまとめた調査では、渡航して腎移植を受けた腎不全患者は確認できただけで198人であり、世界保健機構(WHO)は、国内での臓器の“自給自足”を原則とし、明言は避けているが、日本人の外国での臓器売買の中止を求めている。一方、腎移植を希望して日本臓器移植ネットワークに登録している腎不全患者は1万人以上であるが、移植までの平均待機期間は14年10カ月と長期にわたり、移植臓器不足は明らかである。</p> <p>今般、小径腎腫瘍の治療として腎摘が実施され、良好な機能腎が廃棄されていることに着目し、その有効利用を考えた。実際に、腎腫瘍の腎摘は泌尿器科の基幹病院(818施設)で年間平均12例、関連教育病院(369施設)で年間平均2例実施されている。すなわち、約1万例の腎摘が実施されている。米国の報告では小径腎癌のうちTMN分類のT1は52.6%とされ、その中で4cm以下のT1aは31.5%とされる。同様の頻度とすると少なくとも我国では2,000症例以上の小径腎癌を有する腎がドナー提供できることになる。</p> <p>すでに、我々は42例の修復腎移植報告のなかで8例の腎細胞癌を切除後に移植を実施し、現在も小径腎腫瘍症例では、がんの発生と転移が認められていない。また、オーストラリアのニコル教授(現ロンドン大学)は小径腎腫瘍を切除し、第三者に移植した43症例を発表し、移植後9年で癌再発するも18カ月進行が見られないとの1例を除けば、術後経過は良好であると報告している。</p> <p>これらの報告と我々が実施した修復腎移植のプロスペクティブ臨床研究でも腎移植後の成績は、腎生着率100%、血清クレアチニン値は2mg/dl以下で、生体腎移植と遜色なく、最長29カ月を経過するが腎癌の発生転移を認めていない。したがって、腎不全で移植を希望されている患者には有益であると考えられる。</p> <p>修復腎移植は、移植用腎臓のドナーが絶望的に不足している我国において、まずは先進医療として承認されることこそ、約27万人の慢性透析患者にとって、透析から離脱しQOLを高め、これをもって約1兆5,000億円におよぶ透析医療費を削減することのできる、技術であると考ええる。</p>	
(概要)	
<p>修復腎移植を希望する腎不全患者を登録する。病気腎を有し、腎摘出を希望する患者が摘出腎を提供する意思が確認できた場合、修復(再建)術を実施した腎を登録患者より公正公平に選定された腎不全患者(レシピエント)に移植する。この修復腎移植により、透析からの解放及びQOLの向上が可能となる。</p>	
(効果)	
<p>医療費の削減 (1,000の修復腎移植により、年間約30億円)</p> <p>腎移植待機期間の短縮 (献腎移植希望者平均待機期間は約15年から3年程度へ)</p>	
(先進医療に係る費用)	
<p>小径腎腫瘍の腎摘出は通常の保険診療であり、摘出した腎を移植用に準備するための修復に係る費用は、1症例あたり52,493円となる。</p>	

先進医療評価用紙（第1号）

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	移植用腎修復術
適応症	A. 妥当である。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案：根治的腎摘出術+腎修復術+病腎摘出術は、一連のものと考えられるため）
有効性	A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。 （ドナーの有効性は考えられない）
安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり） （評価不能）
技術的 成熟度	A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
社会的妥当性 （社会的倫理的 問題等）	A. 倫理的問題等はない。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 B. やや効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。 （評価不能）
総 評	総合判定： 適 ・ 否 <input checked="" type="checkbox"/> 保留 コメント： 医学的、倫理的課題が多数あるが、提出されている資料だけでは判断できる材料が不足しており、現状では実施は認められず、更なる検討資料が必要である。

移植用腎修復術に関する意見書

斎藤 忠則

①はじめに

日本移植学会倫理指針の序文にもある通り、移植医療を通して人々の生命を守り、生活の質を向上させることに寄与することが、この分野の医療従事者の使命である。この使命を果たすために、新しい技術を開発し普及させることは、国民から移植医療に携わる者に付託された責務と考える。しかし、移植医療には、通常の医療としての諸問題以外に、臓器の提供者（ドナー）を必要とするという特殊性があり、それに随伴する倫理的な配慮が不可欠である。また、新しい医療技術の開発は、それによって現在、直接に得られる効果のみならず、その技術が将来にわたって人類に及ぼす影響についても、慎重に考慮されなければならない。さらに、その技術を人体に応用する場合には、その対象となる人の人権を保障することを前提としなければならない。

②生体臓器移植について

健常であるドナーに侵襲を及ぼすような医療行為は本来望ましくないと考える。臓器移植の望ましい形態は、死体からの移植である。そのため、臓器移植に関する取組としては、基本的に死体移植をどのように推進するかに重点がおかれるべきであり、我が国においては、さらに取組を推進する必要があると考える。生体腎移植については、とくに、臓器の摘出によって、生体の機能に著しい影響を与える危険性が高い場合には、これを避けるべきである。例外としてやむを得ず行う場合には、各種倫理指針等を遵守しドナーの安全には細心の注意を払うべきである。これらの考え方は、病腎移植について検討する際にも非常に重要となる。

③病腎移植に関する総論的な意見

移植医療には、上記のように、通常の医学的な諸問題に加え、臓器の提供者（ドナー）についての倫理的配慮等の特殊性がある。新しい移植医療に関する医療技術の開発においては、患者に害を与えないのが原則であり、特にドナーに対しては、最大限の配慮が必要である。そのため、新しい技術について検討を行う際は、特にドナーについて、安全性に不明確な部分がある場合、その部分を明確にして検討を行う必要があり、明確にならず安全性に懸念がある場合は、基本的に実施することは不適當であると考えられる。先進医療は、保険診療としての適格性について、国民の税金と保険料を使用して保険併用の上で評価を行うものであるから、特に慎重な検討を行うことが重要である。

④「移植用腎修復術」という名称について

届出では、移植用腎採取術、病腎移植術を保険診療で行うため、摘出した腎を修復する技術のみが先進医療であるとしているが、病腎摘出に伴うドナーへの影響も評価すべき

であり、根治的腎摘術に加え、移植用病腎採取術、病腎移植術について一連で先進医療として、それぞれの安全性や有効性について検討すべきである。

⑤ドナーの安全性について

(1) 根治的腎全摘術と腎部分切除術の安全性の差

近年、小径腎がんに対しては、全世界的に根治的腎摘術ではなく、腎部分切除術が標準的治療として推奨されている。(米国、欧州、日本、いずれにおいてもガイドラインでは腎部分切除術が推奨されている。)

根治的腎全摘術と腎部分切除術では、長期の生存率が異なると考えられる。ある文献では、10年生存率が根治的腎全摘術で82%、腎部分切除術で93%と大きな差がついている。

(Thompson, R.H. et al, The Journal of Urology vol.179:468-473:2008) これは、腎全摘術を行った場合の方が慢性腎症になる可能性が高いため、心血管系の合併症になる可能性が高まるためであると考えられている。

このリスクが、ドナーに対して十分な説明がなされ、同意があれば許容される範囲であるか否か、については、十分な検討が必要であるが、少なくとも、届出書にはこれらに対する言及がない。この点は十分検討する必要がある。文献等のエビデンス(資料)の追加提出が必要である。それらに基づいて検討を行う必要がある。

(2) 腎臓摘出の操作手順が異なることによる安全性の差

腎がんの根治的腎摘術では、腎臓剥離の前に、まず腎動脈、続いて腎静脈を結紮・切断してがん細胞の播種や転移を防いだ後に、腎臓周囲の剥離を行うこととしている。

一方、移植用腎採取術では、腎臓の虚血時間を短くするため、腎臓周囲の剥離を行ってから、腎動脈・腎静脈を結紮・切断する。そのため、移植用腎採取術では、根治的腎摘術よりも、がんの播種リスク等が上昇すると考えられる。届出書の添付文書には、「腎細胞がんの腎摘より部分切除の方が若年者では術後10年の予後が良好との報告(Thompson RH, 2008)もあり、術式によりがんの播種や持込の危険性が左右されることは非常に少ないことが示唆される。現在までに85例の腎がん切除後の腎移植の報告があり、症例を選べば、腎摘された腎臓を移植に利用することは医療経済的にも是認される選択肢と考えられるなどを想定して、説明が十分であることを確認する。」

「しかし、一般に腎腫瘍の手術をする場合、腎周囲を剥離する前に腎動静脈を結紮すると腫瘍が全身に播種する危険性が避けられるとされて、この原則が守られて来たが、一部では出血が多くなるとの理由で、あらかじめ確保した血管を摘出直前まで待って結紮している。最近では、大きな腎腫瘍(静脈腫瘍塞栓があることもある)の腎摘、腎部分切除、腹腔鏡手術などが一部の病院で実施されるようになり、腎周囲の剥離を慎重に実施してから血管処理がなされており、それでも腫瘍の播種はあまり問題とはならないとの判断で、血管の処理を後回しにしている。その手術法と播種に関する点を説明し、実際の手術時には可及的に速やかに腎動静脈をまず剥離確保し、腎臓を注意深く扱い腫瘍の播種と出血を最小限

とする手術を実施することに同意が必要で、腎摘手術の同意取得時に説明する。」
と言う記載があるが、根拠となる文献等のエビデンス（資料）が添付されていないため、追加提出が必要である。それらに基づいて十分検討する必要がある。

（３）長期予後に関するデータについて

有効性・安全性の根拠として添付されている文献（オーストラリアで行われた４３例、日本で行われた８例について）は、主にレシピエントの有効性・安全性についてのものであり、オーストラリアの文献については、ドナーの長期予後に言及されていないため、ドナーの長期予後が不明である。

オーストラリアで実施された４３例について、ドナーの長期予後に言及する文献があれば、併せて検討すべきである。また、日本で行われた８例についても、文献は２００８年時点のものであり、最新のフォローアップに基づいた、文献又は報告書（文献と同等の評価が可能な、生存の確認、腎機能の検査結果等）に基づき検討することが必要である。

また、現在実施している臨床研究（１０例実施）についても、ドナーのフォローアップ計画を長期間行うものに変更するべきで、フォローアップの方法等についても明示すべきである。また、最新のフォローアップに基づいた報告書（文献と同等の情報、すなわち、生存の確認、腎機能の検査結果等が含まれているもの）に基づき、検討することが必要である。

（４）臨床研究のプロトコルについて

ドナーの安全性に関わる部分について、記載されている部分からは不明確な点がある。仮に、修復腎移植術を先進医療で実施するとしても、変更が必要と考えられる。

- ・術前には病理学的検査ができないため、どのように術前に良性腫瘍の除外診断を行っているかを明確にすること。

- ・ドナーに対する説明においては、例えば、上記のように、根治的腎部分切除のリスク等について定量的に言及するべきであり、同意書についても、届出書と一括して、先進医療専門家会議で検討を行う対象とするべきであろう。

- ・ドナーに対する説明において、第三者性の担保に関する記載が不明確である。関係学会等専門的知識のある第三者が関与し、透明性がある形での説明がなされるよう、記載を修正・明確化することが求められる。

- ・現時点では、病腎移植は生体腎移植の一種と考えられる。生体腎移植の実施にあたっては、日本移植学会等の倫理指針に則って、実施されるべきと考える。１０例実施された臨床研究については、どのような同意・説明等の手続きを行ったか、詳細（誰が、いつ、どのような文書を用いて）が不明確であるため、これらについて明確化するべきである。また、第三者間で実施した症例があるが、これらについて、日本移植学会の意見を求める等、各倫理指針に定められた手続きを行ったかどうか記載がないため、追加して記載が必要である。

⑥レシピエントの有効性・安全性について

(1) 総合的な有効性・安全性について

末期腎不全状態で、透析を行っていることは、心血管疾患等のリスクが高い状態である。腎移植術実施後、それらのリスクが減少する等の効果があるとされる一方、免疫抑制剤の長期投与による感染症や発がん等のリスクがある。近年の透析医療の進展は目覚ましいものがあり、特にわが国では透析における長期予後の改善が著しい。そのような背景も十分に考慮の上、がんがあった腎を移植するという、発がんのリスクを含めて、総合的に病腎移植がレシピエントの健康にどのようなメリット・デメリットがあるのか、総合的に明らかになるよう整理された資料の提出が必要である。

(2) 長期予後に関するデータについて

有効性・安全性の根拠として添付されている文献（オーストラリアで行われた43例、日本で行われた8例について）は、2008年時点のものである。オーストラリアについては、フォローアップ期間の中央値が2年1ヶ月と短いため、評価が難しい。最新の文献があれば添付が必要である。また、この時点で4名が死亡しているが、いずれも病腎移植とは無関係とされている。しかし、2名はがんによる死亡であり、無関係と言える根拠について、4名とも可能な限り明確化すべきである。

また、がんが発生した1例についても、18ヶ月のみフォローされているが、最新のフォローアップがあれば、資料を添付すること。

また、万波らによって日本で行われた8例についても、文献が2008年時点のものであるため、最新のフォローアップに基づいた、文献又は報告書（文献と同等の評価が可能な、生存の確認、腎機能の検査結果等）が必要である。（2例では、移植腎が機能不全、2例では死亡、1例は消息不明となっており、残りの移植腎が機能している3名（8名中）については、フォローアップ期間が73ヶ月、15ヶ月、12ヶ月となっている。）。8名のうち、2名が死亡しているが、いずれも病腎移植とは無関係とされている。無関係と言える根拠について、分かる範囲で明確化が望ましい。

また、現在実施している臨床研究（10例実施）については、レシピエントのフォローアップ計画が1年で終了することになっており、長期的な評価が必要な病腎移植のフォローアップ計画として不適切である。長期間行うものに変更するべきで、フォローアップの方法等についても明示すべきである。また、最新のフォローアップに基づいた報告書（文献と同等の情報、すなわち、生存の確認、腎機能の検査結果等が含まれているもの）があれば添付すべきである。また、移植後に死亡した1例について、病腎移植とは無関係であるとしているが、無関係とする根拠について、更に記載が望ましい。（致死性不整脈で死亡したと判断した根拠）

(3) 臨床研究のプロトコルについて

・レシピエントに対する説明においては、がんの持ち込みリスクのみならず、免疫抑制剤や手術操作自体のリスク等について定量的に言及するべきと考える。したがって、同意書については、届出書と一括して、先進医療専門家会議で検討するべきであろう。

・レシピエントに対する説明において、第三者性の担保に関する記載が不明確である。関係学会等専門的知識のある第三者が関与し、透明性がある形での説明がなされるよう、記載を修正・明確化することが求められる。

・レシピエントの選定基準については、公平性に問題がある記述が散見される。(グループ病院で透析を行っている者を優先する、移植医の意見を十分に尊重する、等)その他の部分についても、公平性・透明性が保たれる仕組みに改める必要がある。また第三者性の担保に関する記載が不明確である。関係学会等専門的知識のある第三者が関与し、透明性がある形での選定がなされるよう、記載を修正・明確化することが求められる。

⑦施設基準等について

届出における施設基準は、移植術を想定したものになっている。摘出術、移植用腎修復術、移植術の3者に対応した施設基準を検討する必要がある。また、専門医要件が不要である等、技術の実施にあたって不適切な部分があると考えられるため、さらなる検討が必要である。

⑧まとめ

医学的、倫理的課題が多数あるが、提出されている資料だけでは判断できる材料が不足しており、現状では実施は認められず、更なる検討資料が必要である。

以上

「病腎移植」についての意見書

構成員 北村 惣一郎

病腎移植医療の実施には、腎ガンを取り扱う腫瘍泌尿器科医と腎移植を行う移植泌尿器科医の考え方の接点の必要性、及び、ドナーとレシピエント双方への医学的・倫理的配慮の必要性が求められます。この新しい医療の根本的な問題を充分検討し、国民への全体的な福祉のために多くの関係者が賛同しうよう努力することが必要であろうと感じます。申請者がその実施発表に外国からも賛辞を得たというからには、わが国が考える最良の病腎移植のあり方とインフラ整備の範を示すべきであろうと考えます。

- 1) 小径腎腫瘍（直径 4cm 以下）を部分切除でなく、全切除する必要があるのは如何なる場合か、全摘の頻度はどの位であるのが現在の医療水準から見て妥当なのかを、ある程度明確にする必要があります。何故なら、部分切除の残りが十分に腎として利用できるならば、先ず第一に、患者本人に残す努力 (nephron-sparing surgery) を出来るようにすることが倫理的には最も妥当な処置と思えるからであります。腎ガン患者の全摘希望がある場合、と云うもののガン摘出者と、その後の腎移植者が同一人物や同じ組織内の医療関係者であって良いのか、という倫理的な問題も感じます。病腎移植を推めたいグループが、同時にガン患者に部切か全摘かを告げる場合、偏重説明される可能性が存在しうると考えられます。この場合、誰がコーディネーションするのがいいのか、グループ内のコーディネーターで充分なのか、インフォームドコンセントはどうあるべきなのか、などの検討も必要と考えます。
- 2) 病腎移植腎でのガン再発は少ないと報告されていますが、免疫抑制剤使用後において中・後期の合併症にはガン発生は多く、腎ガンも少なくありません。それがドナー由来なのか、レシピエント固有のものか、など重要な医学

上の問題も残っており、術後の長期成績を見て行くための施設への報告の義務付けも重要と考えます。ドナー、レシピエントの関係は親族間の生体腎移植とは異なり連結を切るべきと考えますが、病腎利用の長期成績を注意深く診る観点からは連結可能とする必要があるため、個人情報の管理にも配慮が必要です。申請施設における「移植センター事務室」の信頼性をどの様に担保させるかも未解決です。

- 3) 当該病院における臨床研究報告書には、ピアレビューが必要であろうと考えます。学会関係者はそれを希望していますし、倫理的なところも含めて患者への面談も希望していますが、当該施設はそれを受け入れる用意があつてほしいと思います。法的な強制力はないでしょうが、全て移植医療における透明性を高めるためです。新しい医療であるだけに検証が必要ではないでしょうか。2008年に出された宇和島徳州会病院調査委員会報告で指摘された点が今回の臨床研究では改善されたと思われませんが、第三者的検証をすべきか、必要無いのかも含めて検討すべきかと思えます。
- 4) 病腎施設は生体腎移植ではありますが、第三者からの提供である点が通常の親族間の生体腎移植の場合と異なります。親族間の場合は、先ず決定されたレシピエントが存在し、ドナーの決定は同時かその後です。病腎移植の場合でのレシピエントの選択はどうあるべきなのか。「登録患者より公正公平に選定された腎不全患者（レシピエント）に移植する」と記述されていますが、やはり、当該施設内の登録やNPO法人「移植の理解を求める会」という病腎移植推進の組織への登録で充分なのかも未解決です。それは、この問題の曖昧さは金銭上の問題を生じる土壌となり得ることを心配するからです。そして、最近の事件でも見られるように、移植医療ではこの問題を絶対に避けるシステムが求められます。
- 5) 「医科点数表の解釈」に記載されているごとく、第三者からの腎提供の場合には精神科医を含めたドナーコンサルテーションや当該病院の倫理委員

会だけでなく「日本移植学会に意見を求めるものとする」と明記されています。先進医療としての病腎移植では、保険医療部分も含まれますので、これを適用すべきではないでしょうか。

いずれにしても、この医療には未だ明確にすべき点が少なからず残っており、これらが移植医療者にとっては不安要素となっていると感じます。結論として、将来的には保険医療を目指す先進医療として病腎移植を承認する前に、先に述べた様なそのあり方や諸条件の整備など十分に時間を掛けた議論をしてほしいと考えます。そして、以上の様な検証・整備を経て正当な理由で摘出された腎臓が、なお、修復後利用できるのであれば廃棄することなく、移植片として利用されることには正当性があると考えます。

(以上)

修復腎移植に関する臨床研究

修復腎(病腎)を用いた第三者間生体腎移植

実施計画書

本臨床研究実施計画書は[REDACTED]のオリジナルなものであり、我々との共同研究以外で他の施設においてこの実施計画書を使用することを禁止する。

臨床研究代表者

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1. 背景／序文

2. 臨床研究の目的

3. 対象

3.1. 修復(病気)腎ドナー症例の登録

3.2. ドナー適格基準

3.3. ドナー除外基準

3.4. ドナー中止基準

3.5. レシピエント適格基準

3.6. レシピエント除外基準

3.7. レシピエント中止基準

4. 臨床研究の方法

4.1. 臨床研究デザイン

4.2. ドナー選定及び登録

4.3. ドナーへの説明と同意

4.4. ドナーの術前検査(腎腫瘍との診断がされており、下線の項目が未実施の場合には追加検査する)

4.5. ドナー腎の摘出

4.5.1. 同一施設にてドナー腎摘と移植が実施される場合

4.5.2. ドナー腎摘と移植が異なる施設で実施される場合

4.6. 修復腎(修復と運搬)

4.6.1. 腎腫瘍の切除基準

4.6.2. 腎の修復の基準

4.7. 対象となるレシピエント登録

4.8. レシピエントの選定、クロスマッチ、入院まで

4.8.1. レシピエント適格性基準

4.8.1.1. 前提条件

4.8.1.2. レシピエント候補順位

4.8.1.3. レシピエント候補選定方法

4.8.2. レシピエントの術前臨床検査(術前1ヵ月以内のデータとする)

7) 合併症などの精査のため、必要に応じて、産婦人科検査(女性のみ)、消化器検査(上部消化管内視鏡、便潜血、注腸検査、大腸内視鏡など)、精神科、眼科(眼底、眼圧)、耳鼻咽喉科、歯科、整形外科などの診察を受ける。4.9. 腎移植

4.9. 腎移植

4.10. 移植後の管理

5. 評価項目及び検査スケジュール

5.1. アウトカムの臨床評価方法

5.1.1. 移植手術直後

5.1.2. 1か月後以降

5.2. 臨床評価方法

5.2.1. ドナーの評価

5.2.2. レシピエントの評価

5.3. レシピエントの検討

6. 臨床研究の終了と中止・中断

6.1. 臨床研究の終了

6.2. 臨床研究の中止・中断

7. 有害事象

7.1. 定義

7.1.1. 有害事象(Adverse event : AE)

7.1.2. 重篤な有害事象(Serious adverse event : SAE)

7.2. 有害事象の記録

7.3. 重篤な有害事象の報告

8. 統計解析

8.1. 統計解析計画

8.2. 解析対象集団

8.3. 有効性の解析

8.4. 安全性の解析

9. 被験者に対する説明と同意の取得
 - 9.1. 説明文書・同意文書の作成及び改訂
 - 9.1.1. 説明文書・同意文書(ドナー用)
 - 9.1.2. 説明文書・同意文書(レシピエント用)
 - 9.2. 説明と同意の取得
 - 9.2.1. 同意書(ドナー用)
 - 9.2.1.1. 全摘の同意書(施設の承諾書)
 - 9.2.1.2. 臨床研究参加の同意書(様式1-1)
 - 9.2.2. 同意書(レシピエント用)
 - 9.2.2.1. 臨床研究参加の同意書(様式2-1)
 - 9.2.2.2. 移植の同意書(施設の承諾書)
10. █████グループ共同倫理委員会の審査
11. 記録の保管
12. 臨床研究中の報告及び監査
13. 金銭の支払い及び補償
 - 13.1. 当該臨床研究中の医療費
 - 13.2. ドナーとレシピエントへの金銭の支払い
 - 13.3. 補償
14. 結果の公表及び、個人情報の取り扱いについて
 - 14.1. 結果の公表
 - 14.2. プライバシーの保護
 - 14.3. 同意書に署名すること
 - 14.4. 知的財産権等が生じる場合について
 - 14.5. 原資料の閲覧について
15. 実施期間
16. 目標症例数

17. 臨床研究実施体制

17.1. 臨床研究責任医師(代表)

17.2. ██████████ 泌尿器科部会(代表)

17.3. ドナー・コーディネータの役割

17.4. レシピエント・コーディネータの役割

17.5. レシピエント選定確認委員会(NPO 法人 ██████████ 内に設置)コーディネータの役割

17.6. 移植事務室コーディネータの役割

17.7. 修復腎移植検討委員会

17.7.1. 修復腎移植検討委員会の役割

17.8. 移植事務室(██████████ 病院内に設置)

17.9. 実施医療機関の施設基準

17.10. 実施医療機関と各施設の倫理委員会

17.11. ドナー腎提供病院及びその他のドナー腎提供協力病院

18. 参考文献

1. 背景／序文

我が国では、毎年約3万人が新たに透析に導入され、約2万人の透析患者が亡くなっている。現在約30万人が透析を受けている。その中で、1万人以上が腎移植を希望し、(社)日本臓器移植ネットワークに登録をしている。腎移植により腎機能が回復すれば、生活の質(QOL)は向上し、90%以上が体調の改善、社会復帰、食事制限や透析からの解放など腎移植の有用性が認められている。また、子供に恵まれた女性も少なくない。更に、透析療法は年間約400万円かかり、移植の場合は腎が生着し安定すれば年間200-300万円と経済的である。しかし、我が国で腎移植は年間約1,000症例が実施され、その80~85%は家族や親族から提供された生体腎移植である。心臓死や脳死ドナーからの献腎移植は年間150~200症例であり、献腎移植の希望者の平均待機期間は16年である。もし、修復腎(病腎を修復して移植に用いる)から年間1,000腎が提供されると、年間300億円の医療費が削減される。

厚生労働省研究班が2007年にまとめた調査^{21),23)}では、渡航して腎移植を受けた人は確認できただけで198人であり、うち中国が106人、フィリピンが30人であった。世界保健機関(WHO)は、国内での臓器の“自給自足”を原則とし、明言は避けているが、日本の移植の現状の改善を求めている。貧困者からの臓器売買が横行するフィリピンの状況を、国際移植学会は「弱者からの搾取」と批判している。イスタンブール宣言(2008年)でも、途上国の弱者からの臓器売買と移植を禁止することが良識ある先進国の重大な責務であり、献腎移植を強力に推進するよう提案している。

腎腫瘍が直径4 cm以下である小径腎腫瘍の場合、腎部分切除が実施されたのは我が国では17%と報告¹⁴⁾され(堤寛 2008)、米国でも6万7千例の腎がんの中で部分切除されているのは7.5%と低く、理由としては腎部分切除が技術的に困難なためとされている(Hollenbeck BK et al. 2006)⁹¹⁾。ほとんどの小径腎腫瘍の場合、腎(全)摘がなされている。我が国で毎年6,660症例の腎細胞がんが手術されており、その48.2%は直径4 cm以下である。その83%が腎摘されると推定し、その半分の移植可能とすると1,332個の腎臓が移植に利用できる。また、腎臓が移植に利用される可能性のある他の疾患として、尿管がんは全国で2,220症例あり、もし、その10%が腎盂などに腫瘍が無く移植可能となると、222個の腎臓が移植に利用できる。これは、尿管がんが遠位部(膀胱付近)に限局していると、腎尿管全摘をする例が多いが、摘出はせず腎臓を温存できる症例がかなりある(19/43例; Giannarini G et al. BJU Int 100:264-8, 2007)⁸²⁾。その場合、全く正常の腎を摘出してしまふ症例がしばしばあり、これらは移植に利用できる。さらに腎動脈瘤や尿管狭窄も腎摘されており、この摘出される腎臓を修復して利用すれば、年間2,000例の腎移植を実施できる可能性が生ずる。

すでに、オーストラリアのニコル教授は、約10年間に小径腎がんを切除し、第三者に移植した43症例を発表し、移植後9年で腫瘍再発するも18カ月進行が見られないとの1例の報告(Nicol DL et al. 2008)があり、それ以外術後経過は良好としている。現在のところ、さらに55例と症例を増やしている^{131),132)}。また、米国シンシナティ大学の移植登録における腎がん切除後移植14例を5年間追跡して腎がんの再発・転移はなかった(Buell JF et al. 2005)⁵⁰⁾。イタリアでの移植8,198例のうち108例はがんを有する死体ドナーから臓器を提供されたが、がん発生率は0.002/年未満であり、腎がんドナーからの腎移植患者1例の長期観察の結果、再発・転移を認めていない。移植患者で予測されるがん発生率は0.015/年、ドナー由来の悪性腫

瘍は移植患者で0.02%~0.2%の間であると推定される(Taioli E et al. 2007)¹⁵⁸⁾。我が国でも、**〇〇**の42例の修復腎移植報告¹¹⁵⁾のなかで8例の腎細胞がんを切除後に移植を実施し、現段階で小径腎がん症例では、がんの発生と転移は認められていないとの報告も修復腎移植の有用性を後押しするものである。

そこで、腎移植を望む多くの患者を目の当たりにして、ドナー不足の解消のために、病腎移植に積極的に取り組むことを急務と考える。しかし、臓器の移植に関する法律の運用に関する指針(ガイドライン)の制定によると(平成19年7月12日健医発第0712001号)、腎疾患の治療のために腎臓が摘出された場合において、摘出された腎臓を移植に用いるいわゆる病腎移植については、現時点では医学的に妥当性がないとされている。したがって、病腎移植は、医学・医療の専門家において一般的に受け入れられた科学的原則に従い、有効性及び安全性が予測されるときに臨床研究として行う以外は、これを行ってはならないとなっている。また、当該臨床研究を実施する者は「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年7月31日版)に規定する事項を遵守すべきであり、臨床研究実施に当たっての適正な手続の確保、臓器の提供者からの研究に関わる**〇〇**の適正な**〇〇**研究に関する情報の適切かつ正確な公開等を通じて、研究の透明性の確保を図らなければならないとされている。当然のことながら、これらを遺漏なく、完璧に実施するために、落ち度のない自己点検制度が必要である。その際に、臓器売買には関与することは許されない。さらに、厚生労働省より「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針(ガイドライン)の取り扱いについてとの通達が出され(平成21年1月27日)、病腎移植の対象疾患は特段制限しないことと、「臨床研究に関する倫理指針」に規定する事項を遵守し、実施すべきことが、明記されている。

また、この修復腎移植は生体腎移植であり、日本移植学会倫理指針(平成19年11月)によると、生体臓器移植の場合、ドナーが親族に該当しない場合、当該医療機関の倫理委員会において、症例ごとに個別に承認を受けるものとされ、有償提供の回避と任意性の担保を留意すべきとしている。実施を計画する場合には日本移植学会に意見を求めるものとするが、最終的な実施の決定と責任は当該施設にあるとなっている。しかし、骨髄は臓器(器官と同意語とされ、百科辞典では骨髄も器官とされている)とは考え難いかも知れないが、小児ドナーの場合は別として、成人ドナーが親族に**〇〇**骨髄移植では症例ごとに当該医療施設の倫理委員会での個別の承認を求めている。

諸外国では、腎移植ドナーを増加させるために、ドナーアクションプログラムなどが活発に実施されている。米国では20年前より、生体腎ドナーの交換(スワッピング)が64件、韓国でも101件実施されている。米国の一部では“匿名ドナー”が善意で片腎を提供している。この世界の移植への取り組みを参考として、臓器の自給自足を実現しなければならない。そこで、**〇〇**では一石が投じられた病腎移植問題を検証し、すでに実施した病腎移植42例の経験のもとに、多くの方々から寄せられた建設的意見を生かしながら、ここにドナー拡大のための修復腎移植の治療の有効性、安全性を検討することを目的とし、さらに腎不全で長年透析を受けている患者に有益な医療を展開するために修復腎移植の臨床研究計画を企画した。

本臨床研究は、2009年12月30日に第1例を実施後、2010年8月24日までに5例を実施、その後、2010年11月17日に目標症例を10例(追加5例)に変更し、2012年2月13日までに追加5例を実施、本臨床研究開始から2年2ヶ月で10例について実施した当初5例のレシピエントについては、術後1年の評価では腎腫瘍の再発も観察されず、腎機能も良好な状況であり、過去の**〇〇**と欧米の報告(約

53例に上る)と併せて考察しても小径腎腫瘍を伴う腎臓は、移植臓器の供給源として一定の効果は望める可能性が高い。米国臓器分配ネットワーク(UNOS)は2011年6月に(Nalesnikら)、担がん状態の臓器移植に関するがん転移のリスクについて評価を行い、小径腎腫瘍(1.0 cm以上 2.5 cm以下)については low risk (腫瘍転移可能性 0.1-1%)とされている¹²⁸⁾。世界的な移植臓器不足に伴い、米国も本格的な臓器供給源として担がん臓器を視野に入れた動きがあると言える。

このような社会的背景の影響を受けて、2011年11月には国際臓器提供調達学会(ISODP)にて、当初5例についての発表が優秀論文として表彰されたこともあり、我が国においても修復腎移植をさらに推し進める意義を見出した。特に、腎臓提供者4名は70歳以上であるが、移植腎の機能は良好であった。レシピエント4名は腎移植経験者であったが、腎機能の発現は良好であった。就中、XXXXXXXXXXの報告症例を含んでも、癌の再発転移は認められない^{133),134)}。以上より、初期に万波らが意図したリスクの高い症例(移植後、透析困難、シャント不全など)のための救済策として修復腎移植は選択肢と考えられる。

修復腎移植10例を実施した後も小径腎腫瘍を用いた修復腎移植術による腎移植を希望する患者が多いこと、並びにXXXXXXXXXXとしてはこの間、2011年10月31日にはXXXXXXXXXXを通じて先進医療申請を行った。、先進医療として承認されるまでの経過措置も必要となることから更なる臨床データの蓄積のために目標症例数の追加を視野に入れて、本臨床研究の継続を企画した。

2. 臨床研究の目的

腎腫瘍の症例において、摘出される腎臓から腫瘍部分を切除し、修復(再建)した腎をドナー腎とし、公正公平に選定された透析患者(レシピエント)に移植し、その治療効果(良好な腎機能、QOLの向上)と安全性(副作用と合併症の有無、がんの発生)を評価する。

3. 対象

3.1. 修復(病気)腎ドナー症例の登録

本プロトコルの対象は、XXXXXXXXXXの移植病院(別紙1)、泌尿器科部会に所属する病院(別紙5)とその他の協力病院(別紙6)の泌尿器科で小径腎腫瘍(直径4 cm以下)と診断され、治療として腎摘が選択され、手術が予定される症例を対象とする。この疾患に関して、腎部分切除、修復(再建)後自家腎移植などを含めた選択し得る治療法を提示し、その施設で実施できる最善の治療法を十分に説明する。その上で、患者が腎摘手術を選択した場合に、腎摘の手術法を詳細に説明し、その摘出腎の病変が腫瘍である場合は部分切除し、病理組織検査に提出する。

その部分切除後の腎臓を修復し、腎移植に用いることを十分に説明し、患者自らの自発的善意で第三者の腎移植のためにその修復腎を提供する臨床研究についても説明する。腎摘と臨床研究の参加に関して同意が得られた場合に、ドナー候補として移植事務室(別紙4)に登録する。

3.2. ドナー適格基準

本臨床研究の被験者は次の条件を満たしていなければならない。この基準1-4)を満たして、摘出した腎臓を移植希望者に善意で提供出来ることに関して説明し、5)を確認する。

- 1) 腎腫瘍は、CT、MRIなどの画像診断で、評価可能な病巣が明らかに認められ、小径腎腫瘍(4 cm 以下)が単発であり、画像上他の病巣が腎に認められない場合で、臨床的に腎摘も選択肢と考えられる症例。
- 2) 年齢20歳以上であること。
- 3) 手術法としては、腎部分切除、腎摘後自家腎移植、腎摘などがあり、それぞれの特徴(合併症などを含めて)を理解した上で、腎摘の妥当性が客観的に説明されている。
- 4) 上記3)を理解した上で、腎摘を希望する。
- 5) 病名・病状を告知されており、臨床研究に参加することを文書にて同意している。

[設定の根拠]

- (1) 腎腫瘍が画像検査にて診断され、小径腎腫瘍と判明した場合、手術をする前に生検などで組織病理を診断することはないので、悪性(がん)と断定は出来ない。腫瘍が多発している場合は移植の対象となり難い。
- (2) 成人した場合自己の判断が可能である。高齢者などで腎機能が正常でなく、腎機能に予備力がないと片方の腎摘により腎機能が低下する可能性が高い。
- (3) 小径腎腫瘍を対象とする手術法としては、良性である可能性、がんの再発、手術に影響する合併症の有無、手術によるリスクと合併症などを勘案して術式が選択される。施設における手術の実績も提示されることも必要である。生体腎移植ドナーの経験より、腎摘後に生命予後が悪化することは一般的でない。腎細胞がんの腎摘より部分切除の方が若年者では術後10年の予後が良好との報告(Thompson RH, 2008)もあり、術式によりがんの播種や持込の危険性が左右されることは非常に少ないことが示唆される。現在までに 85 例の腎がん切除後の腎移植の報告があり、症例を選べば、腎摘された腎臓を移植に利用することは医療経済的にも是認される選択肢と考えられるなどを想定して、説明が十分であるかを確認する。
- (4) 再発が少ない、片腎で機能は十分であり、手術の合併症を避けたいなどの理由で、腎摘を希望する患者を対象とする。以上3つの観点で手術法として腎摘を選ぶかを再確認する。
- (5) ドナーとして臨床研究に参加することを誘導しないため、事前に腎摘の希望を確認することとした。

3.3. ドナー除外基準

以下の条件 1)-4)に該当する患者は本臨床研究の被験者から除外される。

- 1) 腎摘の1ヶ月以内に、抗がん剤(分子標的薬、サイトカイン等を含む)などが投与され、その影響が認められる。
- 2) 摘出予定の腎に放射線照射の既往がある。
- 3) 悪性リンパ腫、肉腫などの腎腫瘍が疑われる場合。他部位に活動性の悪性腫瘍を有する。
- 4) 感染症(HIV、HBV、HCV など)および重篤な疾患を合併している。
- 5) 上記以外に、腎摘出術を実施する施設の倫理委員会あるいは修復腎移植検討委員会(別紙3)が

対象として不適切と判断した患者。

[設定の根拠]

- (1) 抗がん剤には副作用があり、造血能低下、肝機能障害、腎機能障害などの悪条件での手術は避けるべきである。
- (2) 放射線照射により腎に繊維化などが起こり、腎機能が低下する。
- (3) 悪性リンパ腫や肉腫の場合は画像上小径腎腫瘍の形態をとることは稀で、他の治療法が選択される。他の部位に悪性腫瘍が存在する場合、その治療が優先されるべきである。
- (4) 感染症がある場合、移植後免疫抑制状態になるため感染が悪化する可能性がある。
- (5) 臨床研究責任医師が、前述以外の全般的要因を勘案し、腎移植被験者の安全性確保及びドナーの保護を配慮して当該臨床研究への参加の可否を判断できる余地を残すため設定した。

3.4. ドナー中止基準

臨床研究責任医師は、臨床研究期間中にドナーに於いて下記の項目に該当する事象が発生した場合には、当該ドナーに対する臨床研究を中止する。

- 1) ドナーより中止の申し入れがあった場合。
- 2) ドナーの都合により臨床研究が中断された場合(転居、転医・転院、多忙、追跡不能等)。
- 3) 臨床研究開始後、ドナーが腎摘出対象症例ではないことが判明した場合。
- 4) 偶発的な事故が発生した場合。
- 5) 有害事象が発現し(原疾患の増悪、合併症の増悪または偶発症を含む)、臨床研究責任医師が中止すべきと判断した場合。
- 6) 本臨床研究実施計画書から重大な逸脱があり評価不能と判断される場合。
- 7) ドナーが臨床研究担当医師の指示を遵守しないことが判明した場合。
- 8) その他、臨床研究責任医師が臨床研究の継続を困難と判断し中止が妥当と判断した場合。

3.5. レシピエント適格基準

本臨床研究の被験者(レシピエント)は次の条件を満たしていなければならない。

- 1) 透析治療中で、腎移植の適応がある。
- 2) 全身麻酔による手術が可能である。
- 3) 20歳以上である。
- 4) 自分の意思で移植を希望し、家族、友人などの協力が得られる。
- 5) 修復腎を移植することを了解しており、かつ移植を希望している。
- 6) レシピエント用の説明文書および同意文書にて、説明した上で臨床研究に参加の同意を得ることが可能である。

[設定の根拠]

- (1) 本研究は、透析患者でかつ、腎移植を希望している患者が対象である。

- (2) 移植手術は全身麻酔で実施する。
- (3) 成人した場合自己の判断が可能である。
- (4) 移植による QOL の向上を理解し、自らの意思で移植を希望し、腎ドナーに感謝の気持ちをもてる。また、移植に対する家族などの理解も大切である。
- (5) ドナー腎の状態について理解した上で、移植を希望していることを確認する。
- (6) 文書で説明し、承諾を得て、誤解を招かないようにする。

3.6. レシピエント除外基準

以下の条件1)~3)に該当する患者は本臨床研究の被験者から除外される。

- 1) 活動性の感染症、出血性潰瘍、悪性腫瘍などがある。
- 2) 重症血管・循環障害(大動脈瘤、脳血栓、心筋梗塞、血栓症、肺塞栓など)などがあり、があり、移植手術により病状が悪化する可能性がある
- 3) 上記以外に修復腎移植検討委員会あるいは、腎移植病院の倫理委員会が対象として不適切と判断した患者。

[設定の根拠]

- (1) 手術時に合併症を起こすことは出来るだけ回避したい。
- (2) 移植手術時に合併症を起こしやすいため。
- (3) 臨床研究責任医師が、前述以外の全般的要因を勘案し、腎移植被験者の安全性確保及びドナーの保護を配慮して当該臨床研究への参加の可否を判断できる余地を残すため設定した。

3.7. レシピエント中止基準

臨床研究責任医師は、臨床研究期間中にレシピエントに於いて下記の項目に該当する事象が発生した場合には、当該レシピエントに対する臨床研究を中止する。

- 1) レシピエントより中止の申し入れがあった場合。
- 2) レシピエントの都合により臨床研究が中断された場合(転居、転医・転院、多忙、追跡不能等)。
- 3) 臨床研究開始後、レシピエントが腎移植対象症例ではないことが判明した場合。
- 4) 偶発的な事故が発生した場合。
- 5) 有害事象が発現し(原疾患の増悪、合併症の増悪または偶発症を含む)、臨床研究責任医師が中止すべきと判断した場合。
- 6) 維持透析により尿毒症から回復せず、または尿毒症悪化のため、臨床研究の継続が困難となった場合。
- 7) 本臨床研究実施計画書から重大な逸脱があり評価不能と判断される場合。
- 8) レシピエントが臨床研究担当医師の指示を遵守しないことが判明した場合。
- 9) その他、臨床研究責任医師が臨床研究の継続を困難と判断し、中止が妥当と判断した場合。
- 10) レシピエント登録期間中に生体腎移植を実施され、腎機能が良好な患者。

【設定の根拠】

レシピエントの中止基準は、移植手術前と手術後に想定しなければならない。3)の項目のみが手術前に起こりうることであり、他の項目は手術前にも後にも発生する可能性がある。多くの場合、移植後の経過観察にて腎機能の発現がない、あるいは拒絶反応にて腎機能が廃絶し、透析に戻り、患者にとって近い施設で診療されることも想定される。このような場合は、臨床研究を中止することなく、当該施設との連絡で経過を観察可能である。

4. 臨床研究の方法

4.1. 臨床研究デザイン

オープン試験

4.2. ドナー選定及び登録

本修復腎移植臨床研究において対象となるドナーは、主として移植病院(別紙1)、XXXXXXXXXX泌尿器科部会に参加している病院(別紙5)を通じて募集するが、それ以外の協力病院(別紙6)からの紹介も受け付ける。

腎腫瘍と診断され、治療法を提示した上で、腎摘を選択した患者を対象として、各病院における泌尿器科担当医あるいはドナー・コーディネータが、このプロトコル及び添付されている患者説明用資料等に基づいて説明を行い、患者が臨床研究に参加の同意書に署名をする(様式 1-1)。

臨床研究参加の同意取得時に複数第三者(移植に関与せず、ドナーの利益を考えられる者で、且つ施設内の倫理委員会の委員は除く)の確認を必須とする。特に腎摘と移植を同一病院で実施する場合、複数第三者は施設倫理委員会が指名する者とする。

同意書に署名を頂き参加の意思が確認されたら、患者氏名、ドナーの腎摘予定病院と血液型のみ的情報を移植事務室(XXXXXXXXXX病院内に設置)へ報告して、これをドナー研究登録への仮登録とする。

移植事務室コーディネータは、仮登録後のドナーに患者氏名を匿名化したドナー症例番号を付与する。

そのドナー症例に関して腎摘出病院の施設倫理委員会にて審議し、承認された場合にドナー症例の診療情報(以下、ドナー情報とする。)を移植事務室への到着をもって、ドナー本登録とする。この時点で、ドナーの感染症チェックとリンパ球交差試験用採血を行い、移植病院へドナー血液検体を送付する。

移植病院にて可能な限りレシピエント候補 5 人に対してリンパ球交差試験を実施する。

なお、ドナー候補の臨床研究参加の同意取得日とドナー腎摘出術予定日がドナー候補の都合により 5 日以上確保できない場合は、ドナー候補の同意取得後に感染症チェックとリンパ球交差試験用検体の採血を行い、移植病院へドナー血液検体を送付することが出来る。ただし、この場合においては腎摘出病院の施設倫理委員会がこのドナー候補に関する承認の可否を審議する際に、その旨の報告を行い、承認結果を待ってリンパ球交差試験を実施することが出来る。

修復腎移植検討委員会(別紙3)において、ドナー情報の内容より、プロトコルから逸脱していないかを確認し、ドナーの適格性判定に必要な画像検査結果等の患者データを参照し、最終的に臨床研究の対象となる症例として適切であるかを審議後、問題がなければ正式にドナーとして選定する。

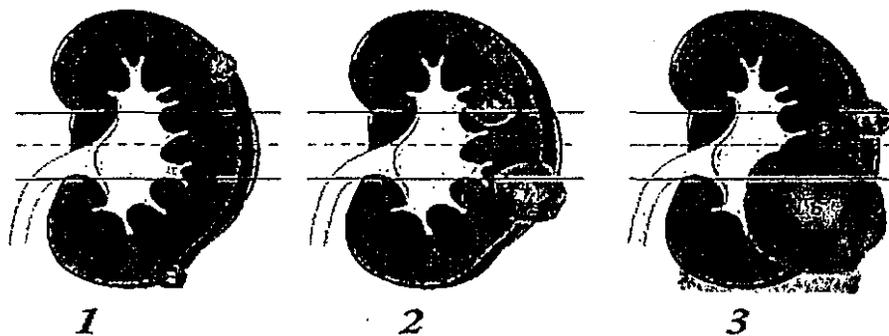
この審議の際に、腎摘の適応に関して腎計測スコア(図 1 参照)を参考に検討する。

修復腎移植検討委員会で選定されたドナーに対し、泌尿器科担当医あるいはドナー・コーディネータが改めて患者説明用資料を用いて臨床研究の内容に関して十分に説明をし、参加の同意の再確認をする。患者は、自己の意思により同意する旨の署名をする(様式 1-1)。その患者をドナーとして、レシピエントの選定と移植手術が予定される。

腎腫瘍と診断され、治療法の説明、手術が承諾されれば、手術法の説明、手術前の検査、輸血準備、

麻酔を含めた手術枠の決定に 1~2 週間を要し、手術が予定されるのが通常で、予定手術であるので患者さんの社会的都合が優先される。腎摘出病院の施設倫理委員会、修復腎移植検討委員会などの審議は最優先する。手続きのために手術が遅れて、リスクが増す可能性は低い。

点数	1点	2点	3点
直径(cm)	≤4	>4かつ<7	≥7
外方増殖性	≥50%	<50%	全く内方増殖
尿路と腎洞との距離(mm)	≥7	>4かつ<7	≤4
前方/後方	a/p/xで点数なし		
上極/下極線との位置関係 腎血管に接触(h)	腎上極線より上方/ 腎下極線より下方	極線が腫瘍を横断	極線が中央線が横断、または曲線間



腎部分切除難度 容易(4-6) 中等度(7-9) 難(10-12)

図1 腎計測スコア(Kutikov A and Uzzo RG.による)¹⁰⁸⁾

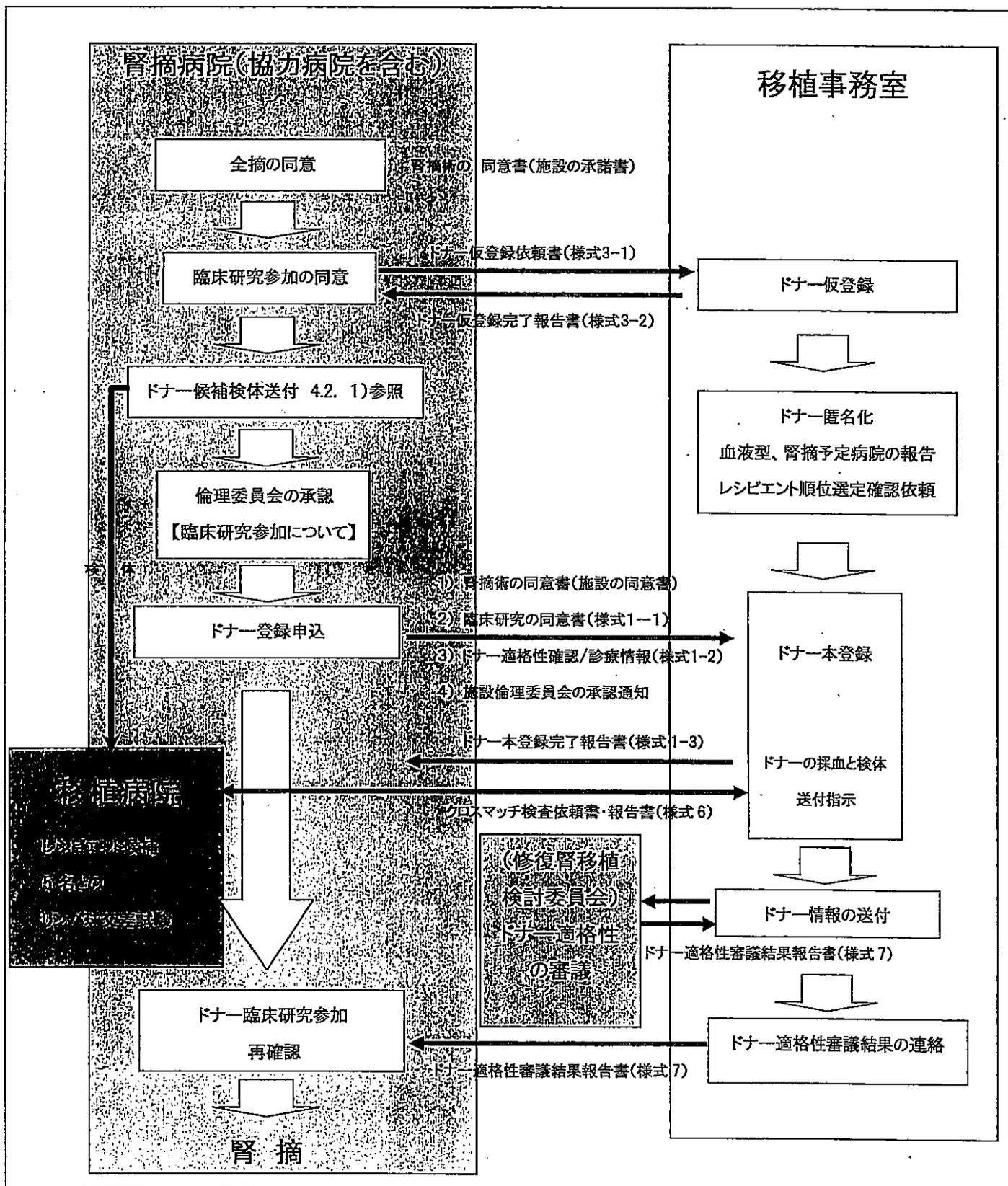


図2 ドナー登録からドナー適格性の審議まで

4.3. ドナーへの説明と同意

ドナーとして選定された患者に対して、ドナー・コーディネータあるいは、ドナー腎摘出施設の泌尿器科担当医師は「説明及び同意書」(様式1-1)を用いて必要な項目について説明をする。説明後、患者から同意書(様式1-1)に署名を得る。患者の家族またはそれに該当する立場の方、および説明に立ち会った医療従事者の署名を得る。その他の複数の第三者(移植に関与せず、ドナーの利益を考えられる者。ただし、腎摘と移植が同一の病院で実施される場合には、当該病院の倫理委員会が指名する者)の確認が必要で、その署名を得る。

4.4. ドナーの術前検査(腎腫瘍との診断がされており、下線の項目が未実施の場合には追加検査する)

- 1) 病歴、身体所見、血圧測定
- 2) 感染症検査
 - ① 肝炎ウイルス HbsAg、HbsAb、HCVAb
 - ② 梅毒血清反応
 - ③ 抗 HIV 抗体、抗 HTLV-1 抗体
 - ④ ウイルス抗体価(CMV、HSV、VZV、EB) は可能な限り術前に結果を入手すべきであるが、手術までに間に合わない場合は、術後でも必ず結果を把握しておくこと。
- 3) 血液検査
 - ① 血液型(ABO、Rh)
 - ② 血液一般(CBC、白血球分画)
 - ③ 一般生化学とFBS、HbA1c
 - ④ 検尿、沈渣(尿が出れば)
 - ⑤ 血清学的検査(CRP)
 - ⑥ 腫瘍マーカー(PSA 男性で60歳以上の場合)
- 4) 組織適合試験
 - ① リンパ球クロスマッチ試験(CDC-XM:約 43 ml)
ACD-A液入りスピッツ 10mL × 4本
生化学採血管 3mL × 1本
 - ② HLA試験
EDTA-2K 2mL × 1本
 - ③ リンパ球クロスマッチ試験(FCXM)
遺伝子検査専用管(ヘパリン入り) 10mL × 3本
- 5) 生理機能検査
 - ① 心電図、肺機能
- 6) 画像検査
 - ① 胸腹部 CT(腎計測スコア)

② レノグラムによる分腎機能(測定可能な施設は実施)

4.5. ドナー腎の摘出

手術のアプローチは、後腹膜式、経腹膜式、腹腔鏡などのうちより選択し、術者が最適と考える方法にて実施する。腎摘を実施する際に、腎腫瘍の周囲を剥離する前に腎動静脈を剥離し、それらの血管が切断できる状態として安全を確保する。被膜を含めて腎臓を丁寧に剥離し、腎臓を脱転し摘出可能な状態とし、尿管は可及的に長く残るように遠位で切断する。腎動脈と腎静脈を結紮し、腎臓を摘出する。

しかし、一般に腎腫瘍の手術をする場合、腎周囲を剥離する前に腎動静脈を結紮すると腫瘍が全身に播種する危険性が避けられるとされて、この原則が守られて来たが、一部では出血が多くなるとの理由で、あらかじめ確保した血管を摘出直前まで待つて結紮している。

最近では、大きな腎腫瘍(静脈腫瘍塞栓があることもある)の腎摘、腎部分切除、腹腔鏡手術などが一部の病院で実施されるようになり、腎周囲の剥離を慎重に実施してから血管処理がなされており、それでも腫瘍の播種はあまり問題とはならないとの判断で、血管の処理を後回しにしている。その手術法と播種に関する点を説明し、実際の手術時には可及的に速やかに腎動静脈をまず剥離確保し、腎臓を注意深く扱い腫瘍の播種と出血を最小限とする手術を実施することに同意が必要で、腎摘手術の同意取得時に説明する。

また、レシピエントが腎移植術を受けた後も本臨床研究の実施期間終了までの間に腫瘍の発生が確認された場合に備えて、ドナー腎摘出後に切除した腫瘍組織を保管して、レシピエントに発生した腫瘍の検索を可能な限り行う。この組織保管についてもドナーの同意を得る。

4.5.1. 同一施設にてドナー腎摘と移植が実施される場合

腎摘後、摘出腎をバックテーブルに移し、速やかに灌流用のチップを腎動脈に挿入し、灌流液にて70～80 cmの高さ(水圧)から自然落下で灌流を行う。灌流中に、腎を観察し、腎動静脈と尿管の本数、太さ、長さを記録し、灌流状況、血管損傷、実質損傷の有無、その他の異常な状態の無いことなどを確認し、移植担当医へ計測結果を報告する。

腎を冷却しながら、被膜切除後、腫瘍部分を、微小な腫瘍浸潤の存在が想定される領域から1 cm程度の正常断端を含めて切除する。その断端を迅速病理検査に提出し、がん病巣がドナー腎に残存しないことを確認する。腎の修復は切除後速やかに実施し、移植に供する。

4.5.2. ドナー腎摘と移植が異なる施設で実施される場合

摘出腎を冷却保存・運搬するために、灌流液としてユーロコリンズまたはUW液を準備する。腎摘後、摘出腎をバックテーブルに移し、速やかに灌流用のチップを腎動脈に挿入し、ユーロコリンズまたはUW液にて70～80 cmの高さ(水圧)から自然落下で灌流を行う。灌流中に、腎を観察し、腎動静脈と尿管の本数、太さ、長さを記録し、灌流状況、血管損傷、実質損傷の有無、その他の異常な状態の無いことなどを確認し、ドナー・コーディネータへ計測結果を報告する。腎を冷却しながら、被膜切除後、腫瘍部分を微小な腫瘍浸潤の存在が想定される領域から1 cm程度の正常断端を含めて切除する。その断端を迅速病理検査に提出し、がん病巣がドナー腎に残存しないことを確認する。

腎の修復は移植病院で実施する。摘出した腎臓をユーロコリンズまたはUW液を満たしたアイソレーシ

オンバッグに入れ、密封、これを腎保存用の清潔な保存容器に入れ、このなかにも灌流液を加え、この保存容器をアイソレーションバッグに入れて口を閉じて密封し、氷の入ったクーラーボックス内に保存する。摘出腎は、ドナー・コーディネータが責任を持って管理し、移植病院にクーラーボックスに保存された腎を搬送する。

〔補足説明〕

手術中ががんの播種が起こる危険性が問題で、悪性腫瘍を有する腎臓を移植することは禁忌との指摘がしばしばされる。しかし、以下のようなエビデンスがあることを理解した上で、本研究を進めることとする。

1) 手術時ががんが播種することに関して

(1) 腎(全)摘はがんを播種させないように腎血管を結紮してから腎の剥離をする方法が、1963年にRobsonらにより提唱された¹⁴⁵⁾。しかし、腎部分切除は腎血管を確保した上で、がんの周囲を剥離したり、腫瘍に触知したり、圧迫したりしてから、腫瘍部を正常腎組織も含めて切除し、腎を修復(再建)する。メイヨクリニック(Lerner SE, et al. J Urol 167:884-9, 2002)とクリーブランドクリニック(Butler BP, et al. Urology 45:34-40, 1995)の報告では、腎全摘と部分切除後のがん再発率は5%と同等であることより、がん細胞が播種する可能性は否定できないが、結果的にがん細胞が播種するリスクは手術手技、特に血管処理による有意差はない^{52),113)}。即ち、腎動静脈を結紮して腫瘍に触知する腎摘と腫瘍周囲を圧迫触知した上で(播種させて)腎を残す部分切除ともがんの再発頻度は同じである。

(2) 腎静脈腫瘍血栓のある腎細胞がんを手術しても術後の肺転移などは意外に少ない。静脈血栓を有する14例で4年間再発なし(Martin GL, et al. J Endourol 22:1681, 2008)、リンパ腺や他の臓器に転移のない下大静脈腫瘍塞栓(100例)と腎静脈腫瘍塞栓(107例)と腫瘍塞栓なし(607例)の症例の術後がん特異的生存率を比較するとほぼ同等であった(Zisman A, et al. J Urol 169:909-16, 2003)^{118),167)}。

従って、明らかな腫瘍塞栓が静脈内にあって、手術的操作を加えても播種による術後転移は少ない。

また、大静脈腫瘍塞栓が存在する68症例の手術経験より、その腫瘍塞栓を切除した場合と通常の腎摘

症例の予後には有意差がないことより、大静脈腫瘍塞栓(下大静脈レベルから右心房まで)の存在は

腎がん患者の予後を規定する因子ではないとしている(Kalkat M S, et al. Interact CardioVasc Thorac Surg 7:981-

985, 2008)⁹⁶⁾。このように、大静脈腫瘍塞栓に直接操作を加えたとしても、がん細胞が播種し、転移する危険性はあまり危惧されていない。

2) がん細胞が播種して転移するかに関して

腎がん細胞はHLA抗原とがん抗原を有する。通常使用する免疫抑制剤は胸腺由来のT細胞やB2細胞を抑制するが、NK/T細胞系は抑制されず、微小がんはNK細胞の攻撃対象となり、消滅する。VHL遺伝子異常などが多発性に起こっていると顕微鏡レベルの微小病巣が多発する可能性があるが、病巣が小さい場合免疫細胞の攻撃により消滅する。このようながん腫瘍免疫機序が想定されている。

3) 悪性疾患の腎臓に腫瘍切除後にがん病巣が残存するかの危惧に関しては、現在の画像診断にて検出出来ないがんは臨床上がんとして治療することは困難である。現在までの報告では小径腎がんで、単発は無い症例の報告はあまりない(235の腎摘症例に多発病巣5%認められるが、腫瘍が小さいと腺腫であるかがんかの判定は難しい)(Melissourgos N, et al. Eur Urol 41:262-6, 2002)¹²²⁾。最新の画像診断によると、もし再発しても早期に診断でき、治療が可能となる。また、60歳以上の男性の40%に前立腺がんは組織レベルで存在するが、臨床的に診断されるがんとなるのは8%であり、組織

レベルのがんが臨床的ながんとなるには時間がかかる。泌尿器科医は前立腺がん病巣を生検するし、経尿道的前立腺切除の症例の数%の前立腺肥大組織切片にがんが発見されることがある。このように経尿道的前立腺切除を実施し、がん細胞を播種させているが問題となっていない。

4) 腎摘後の反対側(健常側)へのがん発生は約5%である。これは転移と考えるより、他側腎への自然発生(VHLなどの遺伝子変異)と考えるべきであろう。

5) 献腎ドナーに関しては、(社)日本臓器移植ネットワークでは、がんのスクリーニングを実施していない。

担当ドナーから腎移植を受けている可能性は否定できないが、現実的に問題とはなっていない。また、献血および骨髄のドナー(献血者や提供者)にもがんのスクリーニングを実施していない。

以上より、腎腫瘍の腎摘の手技に関しては、その病院の泌尿器科で通常行っている習熟した方法で実施することで、血管処理をいつ如何にするかに関しても術後の成績に大きな相違はないと考えられ、安全性が確保できれば問題ないと考えられる。安全への配慮が重要であり、手術を実施する前より十分に手術チーム内で相談の上、腎摘に臨むことが大切である。

4.6. 修復腎(修復と運搬)

腎腫瘍の切除は腎摘出後速やかに実施し、腫瘍と切除断端を病理検査に提出し、腫瘍組織と断端の切除が十分であることを確認する。ドナー腎の修復(再建)は、移植病院(別紙1)において実施する。その腎の修復は、灌流液と氷にて冷却しながら実施する。

4.6.1. 腎腫瘍の切除基準

直径4cm以下の腫瘍で、腎実質との境界が明瞭で、他の部位に腫瘍がなく、画像上単発であると判断した腎をドナー腎として提供する。

4.6.2. 腎の修復の基準

- 1) 腫瘍切除断端が腎盂腎杯に至っていない場合には、肉眼的に確認できる血管は電気凝固するか、吸収糸で結紮する。可能な限り楔状の切断面とし、切除断面が露出しないように、実質を合わせ、その周囲を腎被膜にて覆い、吸収糸で結紮縫合する。
- 2) 腫瘍切除が腎盂腎杯に及ぶ(浸潤)場合には、十分に切除した上で慎重に吸収糸にて縫合し、漏れの無いことを確認し、1)と同じ操作を実施する。必要ならば色素溶液などを尿管あるいは腎盂より注入し、漏れを確認し、必要であれば追加縫合する。
- 3) 腫瘍切除により、中小血管が損傷し、再吻合が必要と判断された場合、血管吻合を実施し、1)あるいは2)の操作を実施する。

以上の操作は、腎を冷却しながら実施する。

4.7. 対象となるレシピエント登録

対象となるレシピエントは、移植病院(別紙1)が移植事務室へ登録をする。

本臨床研究の対象として移植適応があると考えられる透析患者で移植を希望する患者に対しては、移植病院における移植担当医あるいはレシピエント・コーディネータが、このプロトコル及び添付されている患者説明用資料(様式2-1)に基づいて説明を行う。文書による同意が得られた場合は、レシピエント同意

説明文書(様式 2-1)の写し、レシピエント診療情報(様式 2-2, レシピエント登録を希望する患者が記載)、レシピエント登録票(様式 2-3)を作成し、移植事務室に送付する。

これらの様式(様式 2-1, 様式 2-2, 様式 2-3)を移植事務室が受理することにより、レシピエントの登録申し込みとする。レシピエント登録の完了後、移植病院へ報告書を送付する(様式 2-4)。

登録申し込み後のレシピエントの中で腎移植に至っていない場合は、1年毎に文書による継続同意を得て、1年毎に採血を行い、クロスマッチ用の血清(10 mL)を移植病院に保存し、レシピエント診療情報を最新のものとし、レシピエント登録を更新する。レシピエント診療情報は、定期的にレシピエント登録した患者の協力のもとに、透析施設から直近の検査データ等を取得し、診療情報の更新に利用する。その際の検査値については透析施設の基準値を参考にする。

4.8. レシピエントの選定、クロスマッチ、入院まで

ドナーの仮登録がされた時点で、レシピエント登録データベースにて移植病院別、血液型別にレシピエント候補順位を選定する。5人のレシピエント候補者をレシピエント選定確認委員会に提示し、レシピエント候補順位確認依頼書(様式 5-1)を送付する。また、同時に5人のレシピエント候補を移植病院に提示する。必要に応じて、この時点で移植担当医からレシピエント候補に移植実施の可能性があることを連絡し、レシピエント各々の状況と研究への意思を確認できる。さらに、必要があればレシピエント候補を入院させることができる。

レシピエント候補は厳正かつ公平公正に選定できるように、レシピエント選定確認委員会にてレシピエント候補順位を確認する。レシピエント選定確認委員会は、レシピエント候補順位の確認を報告する(様式 5-2)。

予め保存してある血清と、ドナーからのリンパ球交差試験用の採血(約 43 mL)との間でリンパ球クロスマッチを実施する。さらに修復腎移植検討委員会によりレシピエント候補順位とクロスマッチ検査結果、直近のレシピエント情報をもとに審議し、優先順位を決定する。その結果は、レシピエント優先順位決定報告書(様式 8)にて、移植事務室に報告する。この様式を用いて、移植病院に報告する。

移植候補者へ移植担当医あるいはレシピエント・コーディネータから最終優先順位に従って、透析施設の透析担当医に患者の臨床状態を確認する。移植を受ける意思が確認された患者をレシピエント候補とする。レシピエント候補は、速やかに入院し、移植担当医が患者自身に移植を受ける意思を文書にて再確認し、文書により同意を得て(様式 2-1)、術前検査を実施する。尚、再確認時には移植病院外の医療に従事していない者による立ち会いを必要とする。

移植実施病院の施設倫理委員会で、ドナーとレシピエント候補に関して審議を行い、承認後にレシピエント候補は、正式にレシピエントとして確定する。

レシピエントは、術前検査が問題なければ、透析などを含めた術前処置を実施し、手術を予定する。搬送されたドナー腎が到着し、修復が終了したら、腎移植を実施する。

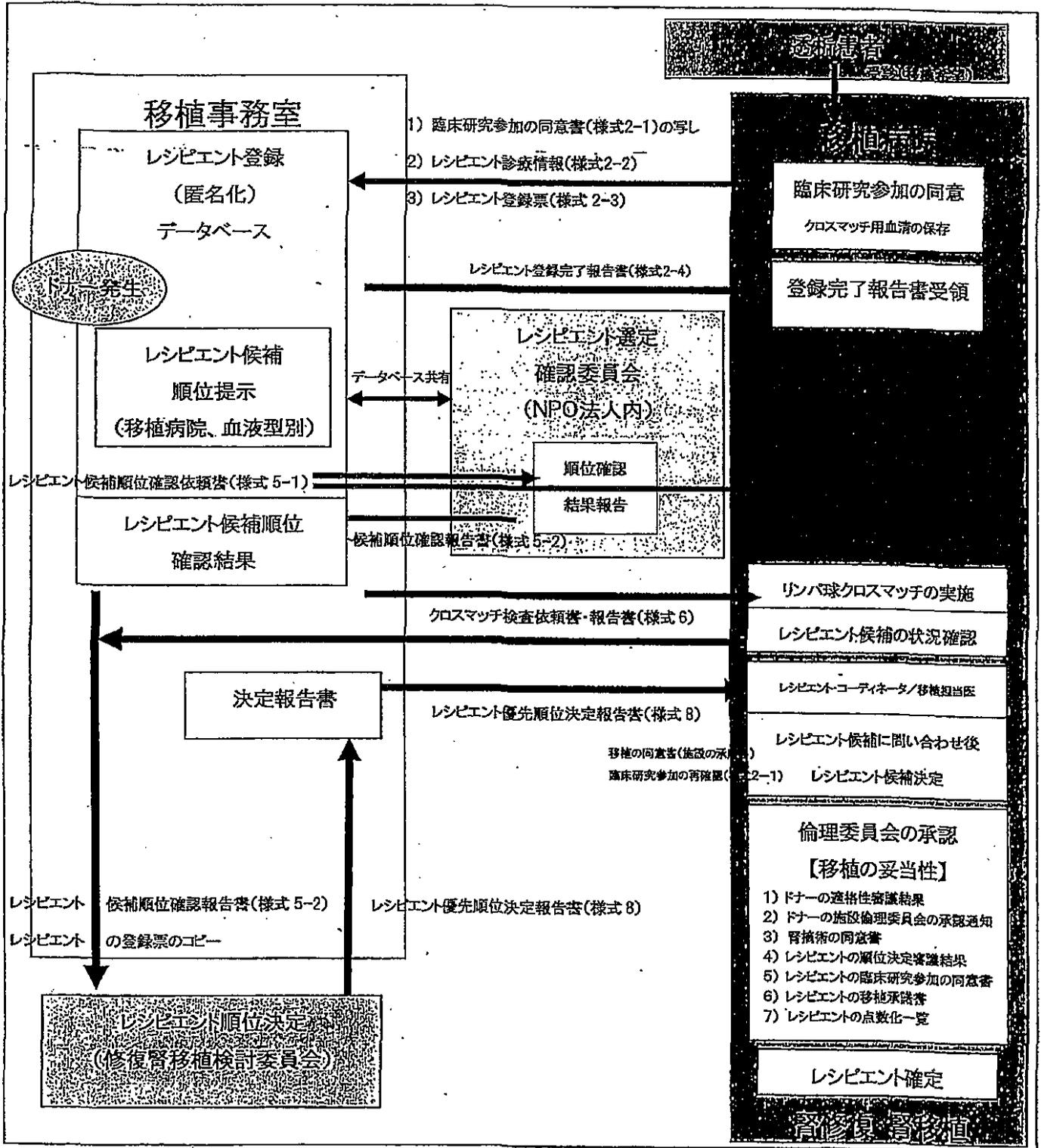


図3 レシピエント登録からレシピエント決定まで

4.8.1. レシピエント適格性基準

4.8.1.1. 前提条件

- 1) ABO式血液型が適合する
(補足説明) ABOとRh型の一致が優先される。一致者がいない場合は血液型適合者。
- 2) リンパ球直接交叉試験(全リンパ球又はTリンパ球)陰性
- 3) HLA ミスマッチ数が少ないものを優先する(検討委員会で判断)。
- 4) フローサイトメトリーによる抗HLA抗体の解析(Panels Reactive Antibodies:PRA)

4.8.1.2. レシピエント候補順位

1) 患者の透析施設

透析受診施設	点数
同一ブロック内	5点
グループ病院	5点
ドナー提供病院	5点
その他	0点

* 移植希望の登録地域は、移植病院とする。

**ブロック 北海道、東北、関東、中部、近畿、中国・四国、九州、沖縄

2) 待機期間

待機月数その他	点数
6か月未満	0点
6か月以上	2点
前回登録者	3点

3) レシピエントの臨床所見

(1) ドナーの発生した時点

レシピエント候補の年齢、移植暦の有無、輸血歴の有無について評価を行う。

① レシピエント候補の年齢

レシピエント候補の年齢	点数
60歳以下	5点
61歳～70歳	3点
71歳以上	0点

② 移植歴の有無

移植歴の有無	点数
0回	5点
1回	3点
2回	1点
3回以上	0点

③輸血歴の有無

輸血歴の有無	点数
なし	3点
あり	0点

(2) 手術・麻酔の安全性

① 患者のPS(0-4)

PS	点数
PS(0)	10点
PS(1)	5点
PS(2)以上	0点

② 心機能・循環器系

NYHAの心機能分類、ECG所見、%EF、CTRなどを参考とする)

その他に、高血圧の有無(降圧剤投与剤数)、低血圧の有無(昇圧剤投与剤数)、心筋梗塞・狭心症の既往の有無、心不全(BNP、hANPの値を参考)の有無、血管障害(動脈瘤、静脈瘤)の有無を検索して、評価を行う。

心機能・循環器系	点数
良好	10点
中等度	5点
不良	0点

③ 肺機能

スパイロメトリ、血液ガス、喫煙の有無、特に現在の喫煙の有無を検索して、評価を行う。

肺機能	点数
良好	5点
中等度	2点
不良	0点

④ 内分泌系

糖尿病の有無(Hb_{A1C}を参考)、内分泌疾患(甲状腺疾患など)の有無、肥満の有無、腎性骨症(iPTH)、腎性貧血(エリスロポエチン投与量、CBC)、エリスロポエチン不応性貧血の有無を検索して、評価を行う。

内分泌系	点数
良好	5点
中等度	2点
不良	0点

⑤ 神経系

中枢神経障害(脳梗塞、認知症、麻痺)の有無を検索して、評価を行う。

神経系	点数
良好	5点
中等度	2点
不良	0点

⑥ 腎・尿路 その他

再発しやすい腎疾患の有無、腹膜透析の有無、自己免疫性疾患(膠原病、ステロイド使用の有無)の有無を検索して、評価を行う。

腎・尿路その他	点数
良好	5点
中等度	2点
不良	0点

上記を考慮して、手術と全身麻酔の医学的リスクと適応を移植担当医が判断して点数化する。さらに、本人のコンプライアンス(透析中の服薬、食事など)と理解度、家族の協力などに関して、移植担当医および複数の意見を聞いて追加の点数をつける。最高10点の追加とする。

(参考)

1) Performance Status (ECOG)

0: 全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。

1: 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。

例: 軽い家事、事務作業

2: 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。

3: 限られた自分に身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。

4: 全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

2) NYHA 心機能分類

I度	心疾患があるが、身体活動には特に制約がなく日常労作により、特に不当な呼吸困難、狭心痛、疲労、動悸などの愁訴が生じないもの。
II度	心疾患があり、身体活動が軽度に制約されるもの； 安静時または軽労作時には障害がないが、日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)によって、上記の愁訴が出現するもの。
III度	心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの； 安静時には愁訴はないが、比較的軽い日常労作でも、上記の主訴が出現するもの。
IV度	心疾患があり、いかなる程度の身体労作の際にも上記愁訴が出現し、また、心不全症状、または、狭心症候群が安静時においてもみられ、労作によりそれらが増強するもの。

4.8.1.3. レシピエント候補選定方法

レシピエント候補の選定順位については、4.8.1.2.の(1)～(3)の合計点数が高い順を原則とするが、選定に際しては患者(レシピエント候補)の状態を十分に把握している複数の移植担当医の見解も尊重する。

ただし、これらの条件が同一の移植希望者(レシピエント)が複数存在した場合には、臓器搬送に要する時間、臨床所見[4.8.1.2.の(3)]などの事項に配慮する。

(注1) 地域は、原則として都道府県、同一ブロック内の他都道府県とし、ドナー腎発生病院で同時に腎移植をする場合、患者のプライバシーには十分に配慮する(ドナーの腎臓がレシピエントに移植されたなどの情報の守秘)。

(注2) 1年以内に移植希望者(レシピエント)の登録情報が更新されていることを必要条件とする。

(注3) C型肝炎抗体陽性ドナーからの移植は、C型肝炎抗体陽性レシピエントを対象とするが、リスクについては十分に説明し承諾を得られた場合にのみ移植可能とする。

4.8.2.レシピエントの術前臨床検査(術前1ヵ月以内のデータとする)

1) 病歴、身体所見、血圧測定

2) 感染症検査:

① 肝炎ウイルス HbsAg、HbsAb、HCVAb

② 梅毒血清反応

③ 抗 HIV 抗体、抗 HTLV-1 抗体

④ ウィルス抗体価(CMV、HSV、VZV、EB)の結果についてもレシピエント登録時に既知の検査状況を確認して、データがない場合は検査を実施後、その結果を把握しておくこと。

3) 血液検査と尿検査

① 血液型(ABO、Rh)

② 血液一般(CBC、白血球分画)

③ 一般生化学とFBS、HbA1c

④ 検尿、沈渣

⑤ 血清学的検査(CRP)

⑥ 腫瘍マーカー(PSA 男性で60歳以上の場合)

4) 組織適合試験

① リンパ球クロスマッチ試験

プレーンスピッツ 10mL × 1本

② HLA試験(移植術後でも可)

EDTA-2K 2mL × 1本

③ フローサイトメトリーによる抗HLA抗体の解析(Panels Reactive Antibodies:PRA)

生化学採血管 3mL × 1

5) 生理機能検査

① 心電図、肺機能、心エコー

6) 画像診断

① 胸部X線(必要に応じ、腹部X線・腹部エコー・胸腹部CT・膀胱造影など)

7) 合併症などの精査のため、必要に応じて、産婦人科検査(女性のみ)、消化器検査(上部消化管内視鏡、便潜血、注腸検査、大腸内視鏡など)、精神科、眼科(眼底、眼圧)、耳鼻咽喉科、歯科、整形外科などの診察を受ける。

4.9. 腎移植

腎移植には、生体腎移植(家族など健康な人から提供された腎臓を移植)と献腎移植(死後善意により提供された腎臓を移植)がある。この修復腎移植は、腎提供のドナーにとっては生体ドナー腎摘と同様な手順で実施し、レシピエントにとっては献腎が発生した場合と同様な手順で実施する。

腎移植の手術は、提供された修復腎を、本来の腎臓の場所でなく、下腹部の右ないし左の腸骨窩に移植する。腎動脈を腸骨動脈に吻合し、腎静脈を腸骨静脈に吻合し、尿管が十分な長い場合は膀胱に吻合し、短い場合はレシピエントの尿管と吻合する。尿管にステントを留置する。腎移植術直後は、尿の産生が直ちに見られることもあるが、2～3週間の透析を必要とすることもある。修復移植される腎臓は1つで、2つの健常な腎臓より機能は劣るが、正常に機能すれば日常生活にはほとんど支障はない。術後腎機能が回復し、尿量も安定した時点で、レシピエントの状況に応じて尿管ステントは抜去する。

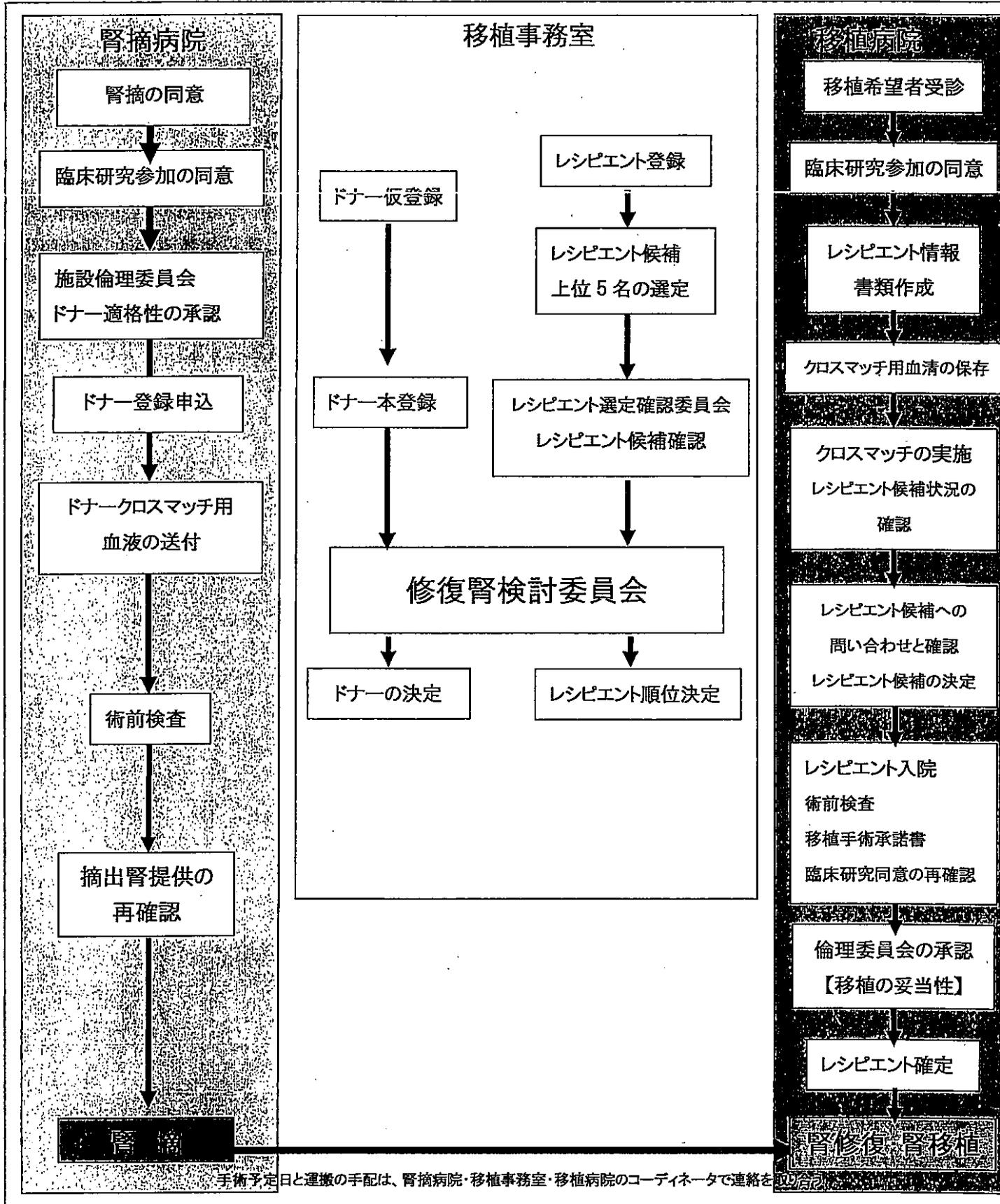


図4 ドナー及びレシピエントの移植までの流れ

4.10. 移植後の管理

手術後は、直後に出血、肺炎、尿路感染症や全身感染症などの合併症を起こす可能性がある。創部のドレーンと尿管カテーテルが抜去されると、通常の生活が可能となる。

移植した腎臓と組織が適合しない場合に、拒絶反応が起こる。腎臓移植の際にみられる拒絶反応は、異物が生体へ侵入したときに、これを排除しようとする免疫応答に因る。

しかし、免疫反応を抑制しないと移植した腎臓が傷害されるため、免疫抑制剤を用いるが、逆に細菌やウイルスなどに対する免疫力も低下し、感染症に罹患しやすくなる。免疫抑制が不十分の場合、拒絶反応、過剰になると感染症が起こる。このバランスを保つように免疫抑制療法を実施する。レシipientにとって薬剤の服薬コンプライアンスが重要となる。

一般に術後の経過は、手術後 3～4 ヶ月までの導入期(急性期)と、それ以降の維持期(安定期)に分けられる。導入期は拒絶反応(急性拒絶反応)が起こりやすく、拒絶反応と診断されると大量の免疫抑制剤を使用する。その場合免疫力が低下して肺炎その他の感染症も起こり易くなる。3～4 ヶ月を過ぎて腎機能が安定してくると免疫抑制剤の量を減量する。体力が回復すると、職場や学校に復帰可能となる。

長い経過のうちに、慢性拒絶反応、腎の原疾患の再発、薬剤の毒性による腎障害などが徐々に起こることもあり、免疫抑制剤投与中であるので感染症に罹患する可能性もある。特に日和見感染を合併しやすい。拒絶反応、腎疾患の再発、薬剤性腎症などで腎機能が障害されると、高血圧、副甲状腺機能亢進症、腎性貧血などが合併することもある。

拒絶反応や感染症以外に、免疫抑制剤の副作用が生ずることもある。免疫抑制剤には、T リンパ球を抑制する薬剤(シクロスポリン、タクロリムス)を中心に、免疫全般を抑制するステロイド剤、T・B 両リンパ球の増殖を抑制する薬剤(アザチオプリン、ミゾリピン、ミコフェノール酸モフェチルなど)、活性化 T リンパ球の増殖に必要な IL-2 の受容体に対する抗体(バシリキシマブ)などを組み合わせて投与する。シクロスポリンやタクロリムスは、腎障害、高血圧、高脂血症、糖尿病など、ステロイド剤は、満月様顔貌、にきび、白内障・緑内障、高血圧、高脂血症、糖尿病、消化性潰瘍、大腿骨頭壊死など、リンパ球の増加を抑制する薬剤は、肝障害、骨髄抑制による白血球減少などの副作用を生ずる。

5. 評価項目及び検査スケジュール

5.1. アウトカムの臨床評価方法

エンドポイントは 近接効果(1ヶ月)として、腎機能の発現、長期観察(6ヶ月と12ヶ月)としては、腎機能の維持とがんの発生の有無を評価する。

移植後1年の成績と長期(5年、10年)成績は相関するので(Lenihan CR, 2008; Salvadori M, 2003 & 2006)、1年の臨床経過の評価を最終エンドポイントと設定する^{112),146),147)}。

5.1.1. 移植手術直後

ドナーとレシピエントに関して速やかに臨床経過を移植事務室に報告する。

5.1.2. 1か月後以降

ドナーに関しては、泌尿器科担当医が外来受診時の経過を移植事務室に報告する。

レシピエントは毎月臨床経過を以下の如くに評価し、移植事務室に報告をする。

定期的(年2回程度)に修復腎移植検討委員会にて症例を検討する。

5.2. 臨床評価方法

5.2.1. ドナーの評価

- 1) 術直後は、腎機能、感染症などの有害事象、その他の臨床経過を確認する。
- 2) 術後1年間は、腎機能・がんの再発などの有害事象、その他必要に応じ臨床経過を確認する。退院後は臨床経過を移植事務室に連絡し、症例検討を実施する。

ドナー検査スケジュール

検査日	入院中		退院後観察期間	
	術前	術後	適宜	1年後
画像検査				
CXR	●	▲	▲	●
超音波	●		▲	●
胸腹部CT	●		▲	●
TP/ALB	●	●	▲	●
AST(GOT)	●	●	▲	●
ALT(GPT)	●	●	▲	●
BUN	●	●	▲	●
CRE	●	●	▲	●
UA	●	●	▲	●
S-Na	●	●	▲	▲
S-K	●	●	▲	▲
S-Cl	●	●	▲	▲
S-Ca/P	●	●	▲	▲
S-glucose	●	●	▲	●
Hgb	●	●	▲	●
Hct	●	●	▲	●
WBC	●	●	▲	●
Platel.	●	●	▲	●
U-Na	●	▲	▲	▲
U-K	●	▲	▲	▲
U-Cl	●	▲	▲	▲
Ccr	●	▲	▲	▲
BP	●	●	▲	●
Temp	●	●	▲	●
Urine volume	●	▲	▲	▲

●:必須 ▲:適宜

5.2.2. レシピエントの評価

- 1) 術直後(1か月以内)は毎日、腎機能、拒絶反応の有無、感染症などの有害事象、その他の臨床経過を確認する。
- 2) 術後毎月、腎機能、拒絶反応の有無、感染症などの有害事象、その他の臨床経過を確認する。
退院後は、移植病院あるいは紹介先の病院において定期的に検査を実施し、臨床経過を移植事務室に連絡し、症例検討を実施する。
 - (1) 腎機能は、血清クレアチニン値
 - (2) 拒絶反応は、全身症状(発熱、腎部疼痛、違和感)、血清クレアチニン上昇、尿所見、免疫抑制剤血中濃度、腎超音波トッパラ検査などより判断する。
 - (3) 感染症は、検尿所見、全身症状(発熱、疼痛)、血算とCRP、CMV抗原、胸部レントゲン、腹部超音波検査、胸腹部CTなどで判断する。
- 3) 術後毎年画像診断(超音波検査、胸腹部CT検査)を実施し、臨床研究終了時に全症例の経過を確認する。

レシピエント検査スケジュール(移植日～)

移植後日 画像検査	入院																														術後観察期間					
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	退院後、1か月に1回以上の検査実施を必須とする	6か月毎			
OXR							●								●																		●	▲		
超音波							●								●																		●	▲		
胸腹部CT																																			●	
TP/ALB	●	●					●								●																		●	●		
AST(GOT)	●	●					●								●																		●	●		
ALT(GPT)	●	●					●								●																		●	●		
BUN	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	●	●		
CRE	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	●	●		
UA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	●	●		
S-Na	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	●	●		
S-K	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	●	●		
S-Cl	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	●	●		
S-Ca/P	●	●					●								●																		●	●		
S-glucose	●	●					●								●																		●	●		
Hgb	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	●	●		
Hct	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	●	●		
WBC	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	●	●		
Diff	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	●	●		
Platel.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	●	●		
U-Na		▲		▲			▲								▲																		▲	▲		
U-K		▲		▲			▲								▲																			▲	▲	
U-Cl		▲		▲			▲								▲																			▲	▲	
Cor		●		●			●								●																			●	●	
Tacrolimus trough		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	●	●		
BP	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	●	●		
Temp	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	●	●		
Urine volume	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	●	●		

● 必須 ▲ 適宜

5.3. レシピエントの検討

- 1) 当初目標の移植 5 症例は、まとめて検討する。
さらに、追加症例については 5.2 に従い、逐次検討する。

6. 臨床研究の終了と中止・中断

6.1. 臨床研究の終了

移植病院において臨床研究が終了した場合、臨床研究責任医師は[REDACTED]倫理委員会の規定に基づき、臨床研究結果の概略及び終了した旨をそれぞれの病院の長および[REDACTED]倫理委員会に報告する。

臨床研究の終了を2014年6月と予定し、最終評価をするが、その後も移植患者(レシピエント)は免疫抑制、全身管理を継続する。

6.2. 臨床研究の中止・中断

当該臨床研究進行中に、以下の理由により臨床研究の中止・中断または臨床研究実施計画書等の変更を余儀なくされた場合は、臨床研究責任者は速やかにその内容および理由を移植病院の長に連絡する。臨床研究責任者は、当該情報について速やかに移植病院の長および共同倫理委員会に文書で報告する。

- 1) 摘出および移植の安全性、有効性に関する重大な問題が発生した場合
- 2) 重篤な有害事象の出現により当該臨床研究実施計画書の変更が必要と判断された場合
- 3) 予定症例数を達成することが明らかに困難であると判断された場合

7. 有害事象

7.1. 定義

有害事象(AE)及び重篤な有害事象(SAE)の定義を以下に示す。

7.1.1. 有害事象(Adverse event : AE)

有害事象とは、ドナーとレシピエントに術後観察期間中に生じる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない事象(臨床検査値の異常変動を含む)、症状または病気のことであり、当該臨床研究との因果関係の有無は問わない。

7.1.2. 重篤な有害事象(Serious adverse event : SAE)

重篤な有害事象とは、ドナーとレシピエントに生じるあらゆる医療上の事象のうち、以下を指す。

- 1) 死亡に至ったもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 入院または入院・加療期間の延長が必要となったもの
- 4) 永続的または重大な機能不全に陥ったもの
- 5) 先天異常を来したもの
- 6) その他の重大な医学的事象

死亡、生命を脅かす事象、あるいは入院を要する事象とはならなかった場合でも、被験者を危機にさらし、上記のいずれかの結果に至らぬよう内科的あるいは外科的処置を要すると医学的に判断される場合は重篤な有害事象とみなされる。

7.2. 有害事象の記録

臨床研究責任医師は、腎摘出または腎移植後に発現した新たな有害事象について、その内容、重篤区分(重篤、非重篤)、重症度(軽度、中等度、重度)、発現・増悪の日時および確認日、消失日時、処置、転帰(回復、回復したが後遺症あり、軽快、未回復、死亡、不明)および転帰確認日ならびに摘出または移植との因果関係[関連なし、可能性小、可能性大、関連あり、関連不明)を症例報告書に記入する。

臨床研究担当医師が临床上重要と判断した臨床検査値の異常変動については、その根拠とともに症例報告書に記入する。有害事象と腎摘出または移植との因果関係については、判定の根拠を症例報告書に記入する。

1) 摘出または移植との因果関係

- (1) 関連なし: その有害事象の発現と摘出または移植との因果関係があるとする妥当性がないもの。
- (2) 可能性小(関連ほとんどなし): 有害事象が摘出または移植により発現した可能性がある場合、即ち他の理由が確実ではない場合や時間的な関連性が妥当であることなどから、因果関係を除外することができない場合。
- (3) 可能性大(関連あるかもしれない): 有害事象が摘出または移植により発現した可能性がある

場合、即ち他の理由による可能性がほとんどない有害事象、あるいは時間的な関連性が示唆される有害事象。

(4) 関連あり：他の理由により合理的な説明が成り立たない有害事象、あるいは時間的な関連性が高く示唆される有害事象。

(5) 関連不明：評価のための材料あるいは情報が不足し、摘出または移植との関連性の判定が不可能である場合。または、事象発現と摘出または移植との時間的な関係が無く、他の原因が見出せない場合。

2) 有害事象の重症度判定

(1) 軽度：通常、一過性で、被験者の日常生活を損なわず、治療を要しない程度
(正常な活動が可能である)

(2) 中等度：被験者の日常生活に多少の支障をきたし、十分な不快感を与え、治療を要する程度
(活動に不快感を伴う)

(3) 高度：被験者の日常生活の遂行に大きな支障があり、治療を要する程度
(正常な活動が困難である)

有害事象の重症度が変化した場合は、最も重いものを記録する。

7.3. 重篤な有害事象の報告

有害事象の評価

1) 術後の有害事象(拒絶反応、感染症、その他)は直ちに移植事務室に報告する。

(1) 死亡以外の場合

入院中及び、退院後も原因を究明し、治療を適確に実施する目的にて、必要な検査治療を実施することに関して、患者用の同意説明文書にて臨床研究参加時に同意を取得する。

(2) 死亡の場合

死因を究明する目的にて、剖検またはCT等の画像診断を実施し、可能な限り死因を特定する。これに関しては、患者用の同意説明文書にて臨床研究参加時に同意を取得する。

2) 退院後の必要な検査は、原則として移植病院あるいは患者を紹介した医療機関において実施する。移植病院の移植担当医は必要な検査項目等を連絡し、確実に実施されていることを確認し、検査結果等を収集、XXXXXXXXXX病院の移植事務室にてデータは管理する。また、術後の定期的検査と全身所見なども移植事務室にて整理し、修復腎検討委員会で検討評価する。1年間は慎重な経過観察を行い、それ以降も追跡を継続する。

(1) 血液検査は、血算、生化学と空腹時血糖、CRP、免疫抑制剤血中濃度

(2) 検尿は、定性と沈渣

(3) 腹部超音波検査、胸腹部CT、胸部レントゲン

3) ドナー腎由来の転移がんの発生が疑われた場合の対応

本臨床研究にてレシピエントが移植術を受けた後、研究期間が終了するまでの間に、がんの発生が観察された場合には、ドナー腎由来のものであるかを鑑別する目的にて以下の検査を実施する。

- (1) ドナーより腎摘出時に採取後、適切な方法にて保管されている腫瘍組織を用いて、病理学的検査などその時点で適切と考えられる検査を可能な限り実施する。

また、その検査結果が出た場合にはドナー側には一切通知しない。

8. 統計解析

8.1. 統計解析計画

解析として、カプランマイヤー生存曲線と腎生着曲線を作成するが、統計的意味合いの十分な症例を設置することは5例では困難である。他病院および過去の報告などを参考に、従来の生体腎移植と献腎移植の成績と比較し、修復腎移植の意義を考察する。

8.2. 解析対象集団

当該臨床研究に登録し、腎の摘出および移植を行った被験者

8.3. 有効性の解析

被験者の生存率と移植腎生着率を検討

8.4. 安全性の解析

臨床研究に組み入れられた全ての移植後のレシピエントを安全性の解析対象とする。全ての有害事象を表示し、重篤な有害事象は別途集計する。修復腎移植後に認められた有害事象は集計するとともに、発現症例数、件数および発現率を算出する。なお、因果関係に関わらず、すべての有害事象についての解析を行う。加えて、従来の生体腎移植と献腎移植との成績を検討する。

9. 被験者に対する説明と同意の取得

当該臨床研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日版)に従い、当該臨床研究実施計画書を遵守して実施する。

9.1. 説明文書・同意文書の作成及び改訂

臨床研究責任医師は、被験者から当該臨床研究への参加の同意を得るために用いる説明文書・同意文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。作成又は改訂した同意説明文書・同意文書は、あらかじめ共同倫理委員会で審査した上で使用する。作成または改訂にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および臨床研究に関する倫理指針を遵守する。

なお、同意文書には、以下の項目を含むものとする。

- 1) はじめに(臨床研究について)
- 2) この研究の目的
- 3) この研究の方法
- 4) この研究の参加予定期間について
- 5) この研究への予定参加人数について
- 6) この臨床研究の予期される臨床上の利益および、起こるかもしれない副作用および不利益について
- 7) 他の治療方法の有無の及びその治療方法に関して予測される重要な不利益及び危険性について
- 8) この研究中にあなたの健康被害が生じた場合について
- 9) この研究へ参加される場合・参加されない場合・参加をとりやめる場合について:
- 10) この研究への参加継続意思の表示について
- 11) 研究を中止する場合について
- 12) 公表に関すること
- 13) 研究中の医療費について
- 14) あなたに守っていただきたいこと
- 15) お問い合わせおよび連絡先

9.1.1. 説明文書・同意文書(ドナー用)

様式1-1参照

9.1.2. 説明文書・同意文書(レシピエント用)

様式2-1参照

9.2. 説明と同意の取得

臨床研究担当医師は、被験者(ドナー及びレシピエント)に対して当該臨床研究の内容等を十分に説明する。被験者(ドナー及びレシピエント)には質問する機会および当該臨床研究に参加するか否かを判断するために十分な時間を与え、当該臨床研究の内容を良く理解したことを確認した上で、臨床研究開始前に当該臨床研究への参加について自由意思による同意を本人より文書で得る。

本臨床研究期間中に、被験者(ドナー及びレシピエント)の同意に関連し得る新たな重要な情報あるいは本臨床研究に継続して参加するかどうかについての被験者(ドナー及びレシピエント)の意思に影響を与える

可能性のある情報が得られた場合は、臨床研究担当医師は速やかに当該情報に基づき同意説明文書等を改訂し、共同倫理委員会の承認を得る。

さらに、臨床研究担当医師は当該情報を速やかに被験者(ドナー及びレシピエント)に説明し、新たに本臨床研究への継続参加について自由意思による同意を文書により得て、その同意文書の写しおよび改訂された説明文書を被験者に渡すものとする。また、同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けないものとする。

9.2.1. 同意書(ドナー用)

9.2.1.1. 全摘の同意書(施設の承諾書)

当該移植病院の承諾書に則り署名または記名捺印し、日付を記入する。原本1枚をカルテに保管し、その写しをドナーに渡すものとする。

9.2.1.2. 臨床研究参加の同意書(様式1-1)

同意文書等には、説明を行った担当医師および同意したドナーが署名または記名捺印し、日付を記入する。患者の家族またはそれに該当する立場の方、および説明に立ち会った医療従事者の署名を得る。その他の複数第三者(移植に関与せず、ドナーの利益を考えられる者で、且つ施設内の倫理委員会の委員は除く)の確認を必須とする。特に、腎摘と移植を同一病院で実施する場合、複数第三者は、施設倫理委員会が指名する者とする。

同意取得時には「同意取得時患者さま控え用」をドナーに渡し、再確認時には確認を行った担当医師および同意したドナーが署名し「再確認時患者さま控え用」をドナーに渡し、カルテに「医療機関用」を保管するものとする。

9.2.2. 同意書(レシピエント用)

9.2.2.1. 臨床研究参加の同意書(様式2-1)

同意文書等には、説明を行った担当医及び同意したレシピエントが署名または記名捺印し、日付を記入する。同意文書等には、説明を行った担当医及び同意したレシピエントが署名または記名捺印し、日付を記入する。患者の家族またはそれに該当する立場の方、および説明に立ち会った医療従事者の署名を得る。

同意取得時には「同意取得時患者さま控え用」をレシピエントに渡し、再確認時には確認を行った担当医師および同意したレシピエントが署名し「再確認時患者さま控え用」をレシピエントに渡し、カルテに「医療機関用」を保管するものとする。

臨床研究への参加申し込み後で、レシピエント登録された中で腎移植に至っていないレシピエントについては、1年毎に文書による継続同意を得る。その際には、レシピエント診療情報についても更新する。

も患者の負担とする。

当該臨床研究参加期間中に被験者(レシピエント)に対して行われる治療(定期的診察、免疫抑制剤投与、その他の検査)および有害事象や合併症に対する治療に関わる全ての費用は移植を実施する移植病院が負担する。術後、XXXXXXXXXX以外の協力病院などで診察を受ける場合は通常の保険診療となり、術後1年の臨床研究期間を経過する場合も通常の保険診療となる。

13.2. ドナーとレシピエントへの金銭の支払い

該当なし XXXXXXXXXX

13.3. 補償

被験者(ドナーとレシピエント)に当該臨床研究に起因して有害事象健康被害が生じた場合、当該臨床研究実施医療機関である移植病院は規制要件に従って、実費を勘案し合理的であると認められる範囲内において、適切にその額を補償する。

14. 結果の公表及び、個人情報の取り扱いについて

14.1. 結果の公表

当該臨床研究の成績の発表は、事前に臨床研究責任医師の承認を得るものとする。

14.2. プライバシーの保護

共同倫理委員会が重篤な有害事象報告書及び症例報告書のデータを照合するために質問したり、臨床研究関連文書をコピーしたりすることがある。臨床研究関連文書をコピーする場合、被験者(ドナーとレシピエント)を特定するのは被験者識別コード(症例番号)のみで、氏名やイニシャルなど、個人を特定できる内容は提供しない。臨床研究に参加した被験者の原資料の閲覧時に、被験者(ドナーとレシピエントとドナー)のプライバシーに関する個人情報が漏れることのないよう留意する。

14.3. 同意書に署名すること

この臨床研究の関係者が、被験者(ドナーとレシピエント)の人権が守られているか、また、検査が正しく行われているかなどを確認するため、診療に関する記録(併診科を含む)を閲覧する。しかし、これらの関係者には秘密を守る義務が課せられている。被験者(ドナーとレシピエント)がこの同意文書に署名することにより、閲覧を承認し、閲覧が許可される。

14.4. 知的財産権等が生じる場合について

この臨床研究結果より知的財産権等が生じる場合、その権利は臨床研究を実施する移植病院や臨床研究者に帰属し、XXXXXXXXXX当該臨床研究に参加した被験者(患者)にその権利を持つことはない。

14.5. 原資料の閲覧について

当該臨床研究の方法についての資料の開示に関しては、被験者が希望した場合、双方の個人情報保護のために、提供腎の情報は洩れないようにする。また、当該臨床研究の実施に支障がない範囲で、入手又は閲覧することが可能である。ただし、閲覧の希望が生じたら、上記の個人情報保護等に、種々の手続きあるいは臨床研究実施者および研究実施組織における協議を行うこととする。

その結果、資料の提示まで時間がかかることや希望された資料の一部のみの提示となる場合がある。

15. 実施期間

2009年7月 ～ 2014年6月(予定)

16. 目標症例数

20 症例

[設定の根拠]

2009年7月から2012年2月までの期間において目標10症例に到達した。しかし、レシピエント登録が76名(2012年2月現在)と修復腎移植希望者が多数あることに配慮して、先進医療申請中であるが、認可されるまでは少し時間がかかる可能性があり、その経過措置として追加10例を妥当と考えて設定した。

17. 臨床研究実施体制

17.1. 臨床研究責任医師(代表)

[Redacted text]

17.2. [Redacted] 泌尿器科部会(代表)

[Redacted text]

17.3. ドナー・コーディネータの役割

- 1) 腎腫瘍と診断された患者から腎摘の希望があり、その手術が予定された場合に泌尿器科担当医が、ドナー腎として適応の可能性のあるかを検討する補助をする。
- 2) 修復(病気)腎ドナーとして適応の可能性がある場合、泌尿器科担当医あるいはドナー・コーディネータが、患者説明用資料を用いて説明する。臨床研究参加の同意が得られた場合にドナー氏名、血液型とドナー提供病院の情報をもって、移植事務室に仮登録を行う。

- 3) 腎摘出術の同意書と臨床研究参加の同意書の資料を揃えて、ドナー提供病院の倫理委員会での審議を依頼する。
- 4) 腎摘病院の倫理委員会により承認が得られた後、移植事務室へドナー登録とドナー情報をもって参加申し込みをする。
- 5) 臨床研究への登録後に移植事務室と連絡を取り合い、ドナーからリンパ球クロスマッチ用の採血をして、検体を移植病院に送付する。また、感染症の採血に関しても実施の有無を確認する。
- 6) 修復腎移植検討委員会において、ドナーとして適格であると判断され、レシピエントが決定した場合、手術の予定を泌尿器科担当医と相談する。
- 7) ドナー・コーディネータが患者の臨床研究参加の再確認を担当医に依頼する。
- 8) 腎摘の際の腎灌流、冷却、腎修復のための準備に落ち度がないかを確認する。
- 9) 腎摘後、温阻血時間、全阻血時間、動静脈、尿管などの計測結果を移植病院に速やかに連絡し、摘出された腎をアイスボックスに入れ、腎を移植病院に搬送する。
- 10) 移植手術時に、腎修復の補助を行う。
- 11) 腎摘後の患者の経過を定期的に泌尿器科担当医とともに把握し、移植事務室に連絡する。

17.4. レシピエント・コーディネータの役割

- 1) 移植希望者が受診時に、患者説明用資料などに基づいて説明し、臨床研究参加の同意が得られた場合、患者の診療情報などを揃え、移植事務室への登録手続きをする。その際にクロスマッチ用の採血をし、移植病院(別紙1)に保存する。
- 2) 修復腎移植検討委員会への必要書類(同意書、診療情報、画像などの検査、感染症結果)を揃える。
- 3) レシピエント候補順位確認依頼書(様式5-1)によりレシピエント選定の結果が移植事務室より提示される。そのリストに基づきクロスマッチを実施を依頼する(様式6)。リストの患者の情報(クロスマッチの結果を含む)を修復腎移植検討委員会に連絡し、審議を依頼する。
- 4) 修復腎移植検討委員会で決定されたレシピエントの優先順位が高い順に患者と連絡をとり、手術の同意が得られた患者にドナー腎の摘出に合わせて、入院を予定する。移植手術の承諾書を取得し、臨床研究に参加の同意を再確認する。
- 5) 施設倫理委員会へ腎移植術の妥当性の審議を依頼する。承認が得られたら、レシピエント候補が入院後プロトコルに従って、術前の検査、処置などがスムーズに実施されるように調整を行う。
- 6) ドナー・コーディネータと手術日を相談し、ドナー腎摘出に合わせて移植手術を予定、実施する。
- 7) ドナー・コーディネータより腎の情報を把握し、腎の入ったアイスボックスを遅滞無く受け取る。
- 8) ドナー腎をレシピエントの手術室に搬送し、腎を観察し、保存溶液を培養に提出する。腎修復の準備を手伝い、修復し、移植に供する。
- 9) 移植がスムーズに実施されるよう取り計らう。

- 10) 手術後の検査結果、臨床情報、薬剤投与などを十分に確認し、落ち度の無いように気を配り、その情報を移植事務室に可及的速やかに報告する。
- 11) 入院中はプロトコルを遵守しているかを移植担当医と毎日確認し、術後経過を慎重に観察し、移植事務室と連絡をとる。
- 12) 外来での経過観察となった場合、外来受診時に、プロトコル遵守の確認と移植事務室への報告を定期的実施する。有害事象、合併症などに注意し、報告をする。

17.5. レシピエント選定確認委員会(NPO 法人 [REDACTED] 内に設置)コーディネータの役割

別紙7参照

- 1) 移植事務室が登録・管理するレシピエント登録データベースを共有して管理する。
- 2) ドナー情報に基づき移植事務室が作成したレシピエント候補の選定資料に基づき確認を行う。
- 3) 確認結果を移植事務室へ連絡する。
- 4) 移植事務室へ審査参加委員名簿等を提出する。

17.6. 移植事務室コーディネータの役割

移植事務室コーディネータは、移植事務室に所属する(別紙4参照)。

- 1) 移植事務室において、ドナー提供病院からの臨床研究参加の仮登録を受け、責任者に報告するとともにドナー症例番号の割付を行う。その後、ドナー提供病院に仮登録完了報告書(様式3-2)を送付する。
- 2) ドナー症例の仮登録後に、レシピエントの選定資料を作成し、レシピエント選定確認委員会へドナー氏名を匿名化したドナー症例番号、血液型とドナー提供予定病院の連絡をし、レシピエント候補順位の確認を依頼する。
- 3) レシピエント選定確認委員会のレシピエント候補順位確認結果報告書(様式5-2)とレシピエント登録票(様式2-3)の写しを受領する。それらは、修復腎移植検討委員会にてレシピエント順位決定のための資料として保管する。
- 4) ドナー提供病院において、ドナー症例の腎摘手術に関する施設倫理委員会承認後、ドナー提供病院からドナー登録を受け付けるが、ドナー情報の到着をもってドナーの参加申し込みを受ける。
- 5) ドナー登録後にドナー・コーディネータと緊密に連絡をとり、手術の実施日と時間、腎の状況などを把握する。またドナー採血の指示をドナー提供病院へお願いして、その検体を移植予定病院へ送付するように依頼をする。
- 6) 移植病院へドナー血液検体が届いた際にすぐレシピエント候補の血清とのリンパ球クロスマッチ検査を実施してもらう。そのためのドナー症例番号とレシピエント症例番号が記載されたクロスマッチ依頼書を移植病院へ送付する。責任者に報告し、移植事務室にデータを登録する。

- 7) 移植病院からリンパ球クロスマッチ検査結果を含むレシピエント情報(5例分)を受領して、修復腎移植検討委員会にて、レシピエント順位決定のための資料として保管する。
- 8) ドナー情報及びレシピエント情報をもとに資料作成し、修復腎移植検討委員会の開催準備を行う。
- 9) 修復腎移植検討委員会の審議後、ドナー適格性審議結果報告書(様式7)をドナー提供病院へ送付する。また、レシピエント優先順位決定通知書(様式8)を移植病院へ送付する。
- 10) レシピエント優先順位決定通知書(様式8)に基づき、移植病院にて移植手術の同意書と臨床研究参加の再確認を取得したレシピエントについて、レシピエント決定報告書の提出をもって移植事務室へ連絡をもらう。
- 11) レシピエント優先順位決定通知書(様式8)を修復腎移植検討委員会及びレシピエント選定確認委員会に報告する。
- 12) レシピエント順位結果の連絡を待って、ドナー適格性審議結果報告書(様式7)を移植病院の倫理委員会宛に送付する。
- 13) 移植病院の倫理委員会承認後、その承認通知の写し、臨床研究参加の同意書、移植の同意書の提出をもって最終的なレシピエント確定とする。
- 14) 腎摘および腎移植が実施される際の詳細な経過を速やかに入手し、責任者に報告する。定期的に患者情報を入手し、データを整理し、責任者に報告する。
- 15) 有害事象などが発生した連絡を受けた場合、速やかに責任者に報告し、その対応に関して修復腎移植検討委員会にて審議をする資料や施設倫理委員会への報告書を作成する。

17.7. 修復腎移植検討委員会

別紙3参照

17.7.1. 修復腎移植検討委員会の役割

1) 登録されたドナーに関して、診療情報の内容より、実施計画書から逸脱していないかを確認し、ドナー適応の判定に必要な画像検査結果等の患者データを参照し、最終的に臨床研究の対象となる症例として適切であるかを審議する。

(1) ドナー適格性の審議の際に必要とする書類、診療情報等を以下に記す。

- ① 腎摘術の同意書(施設の承諾書)
- ② 臨床研究参加の同意書(様式 1-1)
- ③ ドナー適格性確認/診療情報(様式 1-2)
- ④ 施設倫理委員会の承認通知
- ⑤ クロスマッチ検査依頼書・報告書(様式 6)

(2) ドナーの適格性について修復腎移植検討委員会で審議された結果を泌尿器科担当医あるいは、ドナー・コーディネータあるいは担当医にドナー適格性審議結果報告書(様式 7)をもって報告する。

2) レシピエントの候補順位とクロスマッチの結果などに関して審議し、最終的な優先順位を決定する。

(1)レシピエントの優先順位を審議する際に必要とする書類、診療情報等を以下に記す。

- ① 臨床研究参加の同意書(様式 2-1)
- ② レシピエント適格性確認/診療情報(様式 2-2)
- ③ レシピエント登録票(様式 2-3)
- ④ レシピエント候補順位確認報告書(様式 5-2)
- ⑤ クロスマッチ検査依頼書・報告書(様式 6)

(2) レシピエントの候補順位について修復腎移植検討委員会で審議された結果をレシピエント・コーディネータあるいは担当医にレシピエント優先順位決定通知書(様式 8)をもって報告する。

3) 自己点検の一環として、ドナーの腎摘およびレシピエントの修復腎移植の際には、周術期に現場に修復腎移植検討委員会のメンバーが立会い、チェックリストに従って、すべての手順が遺漏なく実施されているかを確認する。

4) 術後のドナーあるいはレシピエントの経過観察が適切に実施されているかを確認する。

5) 術後のドナーあるいはレシピエントの臨床経過に関しては、移植担当医およびレシピエントコーディネータあるいはドナー・コーディネータと緊密に連絡をとり、実施計画書が遵守されているかを移植事務室責任者および移植事務室コーディネータとともに確認し評価する。

6) 定期的(年2回程度)に、修復腎移植検討委員会を開催し術後のドナーあるいはレシピエントに関して症例を検討する。

7) 移植事務室から有害事象などに関して速やかに連絡を受け、その対応に関して審議をする。

17.8. 移植事務室([REDACTED] 病院内に設置)

別紙 4 参照

17.9. 実施医療機関の施設基準

別紙 2 参照

腎移植手術実施の施設基準(日本臓器移植ネットワークでの基準に順ずる)

- 1) 腎移植手術および術後管理に十分な経験のある2名以上の外科あるいは泌尿器科医
- 2) 日本泌尿器科学会認定の専門医又は、10年以上泌尿器科の臨床経験を有する医師が在籍
- 3) 日本透析医学会認定の専門医又は、6年以上の透析の臨床経験を有する医師が在籍
- 4) 日本臨床腎移植学会認定医又は、腎移植執刀経験20例以上の実績を有する医師が在籍
- 4) 緊急手術の麻酔が可能
- 5) 腎移植に急性拒絶反応などに関する病理診断について判定経験のある病理医が在籍又は、コンサルト可能
- 6) 呼吸器、循環器、消化器、内分泌、神経内科、糖尿病、精神科、感染症の専門医に他施設を含めてコンサルト可能
- 7) 検査が常時対応可能

17.10. 実施医療機関と各施設の倫理委員会

別紙1参照

17.11. ドナー腎提供病院及びその他のドナー腎提供協力病院

別紙5、別紙6参照

18. 参考文献

- 1) 粟屋 剛. 人体部品ビジネス—「臓器」商品化時代の現実. 講談社選書メチエ; 1999.
- 2) 赤松 明, 他. 長期ネフローゼ症状を呈し, 末期に急性悪化し, 腎移植をした 1 例. 愛媛県医師会報 1986;592:34-5.
- 3) 安保 徹. 免疫進化論. 河出書房新社; 2006.
- 4) 石川 勲. 後天性多嚢胞腎と腎癌(von Hippel Lindau の紹介を含む). 病理と臨床 1993;11(9):1047-54.
- 5) 石川 勲. 透析患者にみられる腎癌の現況. 2000 年度(1998 年 3 月から 2 年間の)アンケート集計報告. 透析療法学会雑誌 2002;35:1111-8.
- 6) 大西洋行, 他. 複数腎動脈を有する腎移植症例の経験. 移植 1989;24(6):638.)大槻修一・他:動脈瘤を持つ腎臓を使用した生体腎移植の 1 例. 移植 1985;20:365.)村上 博・他:血管病変合併腎を用いた腎移植例の検討. 移植 1992;27:105-6.)Toda F, et al. Kidney transplantation from living donors with renal artery disease. Transplant Proc 2000;32(7):1591-2.
- 7) 菊池昌弘, 森 茂郎(編). 最新・悪性リンパ腫アトラス. 文光堂; 2004.
- 8) 近藤 誠, 中野 翠, 宮崎哲弥, 吉本隆明, 他. 私は臓器を提供しない. 洋泉社新書; 2000.
- 9) 後藤正治. 生体肝移植—京大チームの挑戦. 岩波新書; 2002. p.39.
- 10) 産経新聞記事(2007.5.26 付)等による.
- 11) 杉谷 篤. 腎移植の進歩—腎移植と悪性腫瘍. 日本腎臓学会誌 2005;47(4):430-6.
- 12) 竹 三郎, 他. Small Kidney を生体腎移植した 1 例. 移植 1992;27(1):71-5.
- 13) 葛原敬八郎, 他. 腎動脈の ex vivo surgery を実施した腎移植 3 例. 移植 1985;20:365.
- 14) 堤 寛. 「病腎移植」禁止の動きに異議あり. ミクروسコピア 2007;24(3):200-6.
- 15) 寺西淳一, 他. 先天性ネフローゼに対する腎移植成績の検討. 移植 2004;39(3):301.
- 16) 所 安夫. 脳腫瘍. 医学書院; 1959. p.545.
- 17) 難波紘二, 若狭治紀毅. 悪性リンパ腫の地理病理学. 「現代日本病理学大系 18B」; 中山書店; 1987. p.153-70.
- 18) 難波紘二. 悪性リンパ腫の病理学. 臨床血液 1994;35:433-8.
- 19) 難波紘二. 私の視点—病腎移植をどうとらえるか? ミクロスコピア 2007;24:94-5.

- 20) Nicol D. 偶発小腎癌患者の腎臓は腎移植での臓器提供源となり得るか. 第99回米泌尿器科学会ハイライト集(#1945). (堀江重郎 訳).
- 21) 日本移植学会・編集委員会. 生体腎移植ドナーの適応—病腎移植問題を含む. 移植 2007;42(5):405-12.
- 22) 日本移植学会(編). 臓器移植ファクトブック; 2007. (ネットでダウンロード可能).
- 23) 日本腎臓学会渉外・企画委員会/腎移植推進委員会(編). 腎移植の進歩:わが国の現状と今後の展望. 東京医学社;2006, p.14.
- 24) 日本腎臓学会(編). 腎移植の進歩—わが国の現状と今後の展望. 東京医学社;2006, p.226-35.
- 25) 早川 徹, 平賀章壽, 青笹克之. 中枢神経悪性リンパ腫. 篠原書店;1994.
- 26) 原田 浩, 他. 腎摘出時腎動脈損傷を内腸骨動脈グラフトにて修復しえた生体腎移植の1例. 腎移植・血管外科 1995;8:158-61.
- 27) 原田 浩, 他. 腎移植を見合わせた症例の検討. 透析療法学会雑誌 2003;36(1):55-60.
- 28) 春木繁一. 生体腎移植に関連するドナー, レシピエントの精神医学的問題. 臨床透析 2006;22(10):1349-58.
- 29) 日沼頼夫. 新ウィルス物語—日本人の起源を探る. 中公新書;1986.
- 30) 福沢諭吉. 文明論之概略. 岩波文庫;1991.
- 31) 藤田哲也. 脳の履歴書—幹細胞と私. 岩波書店;2002.
- 32) 星長清隆, 他. 腎摘及び腎移植により良好な経過をとった先天性ネフローゼ症候群—4症例の検討. 小児腎不全研究会誌 1989;9:193-6.
- 33) Parham P. (笹月健彦監訳): エッセンシャル免疫学. メディカル・サイエンス・インターナショナル;2007.
- 34) 宮内勇貴, 他(含む, ████████). ドミノ腎移植の経験. 第20回中四国臓器移植研究会抄録; 2005.8.
- 35) 宮本 歩, 他. 腎動脈奇形を伴う右腎を提供腎として生体腎移植の1例. 移植 1985;20:365-6.
- 36) 森川高光. 損傷血管を修復後に献腎移植を行った4腎の検討. 移植 2000;35(5):301.
- 37) 矢嶋 淳, 他. 重複尿管であった移植腎2例の経験. 移植 2001;36(4):266.
- 38) Abouna GM. Organ shortage crisis:problems and possible solutions. Transplant Proc2008;40:34-38.
- 39) Akioka K, et al. An attempt to extend the donor criteria for successful living-related kidney transplantation from a donor with membranous nephropathy. Transplant Proc 2009;41(1):446-9.
- 40) Bailey P, et al. Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study on Prognosis. Lippincott, Philadelphia; 1926.

- 41) Baird RN, et al. Renal carcinoma in a cadaver kidney graft donor. *Br Med J* 1975;2(5967):371.
- 42) Balligand JL, et al. Outcome of patients with tuberous sclerosis after renal transplantation. *Transplantation* 1990;49(3):515-8.
- 43) Becker F, et al. Elective nephron sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: Long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006;49(2):308-13. Epub 2005 Dec 9.
- 44) Berger MS, et al. The risks of metastases from shunting in children with primary central nervous system tumors. *J Neurosurg* 1991;74(6):872-7.
- 45) Birkeland SA, et al. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation* 2002;74(10):1409-13.
- 46) Bissada NK, et al. Renal transplantation from living related donor after excision of angiomyolipoma of the donor kidney. *J Urol* 1993;150(1):174-5.
- 47) Buell JF, et al. Transmission of donor cancer into cardiothoracic transplant recipients. *Surgery* 2001;130(4):660-6; discussion 666-8.
- 48) Buell JF, et al. Donors with central nervous system malignancies: are they truly safe? *Transplantation* 2003;76(2):340-3.
- 49) Buell JF, et al. Donor transmitted malignancies. *Ann Transplant* 2004;9(1):53-6.
- 50) Buell JF, et al. Donor kidneys with small renal cell cancers: can they be transplanted? *Transplant Proc* 2005;37(2):581-2.
- 51) Busuttil RW, et al. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9(7):651-63.
- 52) Butler BP, et al. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology* 1995;45(1):34-40; discussion 40-1.
- 53) Campbell SC et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009;182:1271-1279.
- 54) Cardillo M, et al. North Italy Transplant Program. Tumor incidence in heart transplant patients: report of the North Italy Transplant Program Registry. *Transplant Proc* 2001;33(1-2):1840-3.
- 55) Carrieri G, et al. Renal neoplasms and renal transplantation: current problems and future perspectives. *G Ital Nefrol* 2004;21(6):547-53. Italian.
- 56) Carver BS, et al. The incidence and implications of renal cell carcinoma in cadaveric renal transplants at the time of organ recovery. *Transplantation* 1999;67(11):1438-40.
- 57) Carver BS, et al. Renal cell carcinoma detected in a cadaveric donor after orthotopic liver and contralateral renal transplantation in two recipients: four-year follow-up. *Transplantation*

- 2001;71(9):1348-9.
- 58) Chawla SN. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol* 2006;175:425-431.
 - 59) Chen A, et al. Renal transplantation after in vivo excision of an angiomyolipoma from a living unrelated kidney donor. *J Urol* 2000;163(6):1859.
 - 60) Chikaraishi T, et al. Kidney transplantation in patients with neurovesical dysfunction. *Int J Urol* 1998;5(5):428-35.
 - 61) Chui AK, et al. Risk of tumor transmission in transplantation from donors with primary brain tumors: an Australian and New Zealand registry report. *Transplant Proc* 1999;31(1-2):1266-7.
 - 62) Cohn JA et al. Can urologists help expand the renal donor pool with restored kidneys? *Urol Oncology* 2008;26:573-574.
 - 63) Colquhoun SD, et al. Transmission of CNS malignancy by organ transplantation. *Transplantation* 1994;57(6):970-4.
 - 64) Cooperberg MR et al. Treatment trends for stage I renal cell carcinoma. *J Urol* 2011;186:394-399.
 - 65) Council of Europe: International figures on organ donation and transplantation, 1996. *Transplant News* 1997;2(1).
 - 66) Davis L. Spongioblastoma Multiforme of the brain. *Ann Surg* 1928;87(1):8-14.
 - 67) Davis CL, et al. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2098-110. Epub 2005 Jun 1.
 - 68) DeLong MJ, et al. Multicentric papillary renal carcinoma in renal allograft. *Am J Kidney Dis* 2003;42(2):381-4.
 - 69) Denzinger S, et al. Open partial nephrectomy for imperative and elective indications comparison of peri-operative data and long-term follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41(6):496-500.
 - 70) Didelot A, et al. Concomitant bone marrow metastasis of a glioblastoma multiforme revealed at the diagnosis. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148(9):997-1000. Epub 2006 Aug 25.
 - 71) Dubernard JM, et al. Successive appearance of carcinoma, tuberculosis and nephrolithiasis in a renal allograft. *J Urol* 1980;124(4):540-2.
 - 72) Dyer O. Kidney swap program triumphs over transplant pitfalls: Successful paired donation trial means more successful operations, shorter wait times. *National Review of Medicine* 2005; 2(19).
 - 73) Ethics Committee of the Transplantation Society. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation* 2004 ;78(4):491-2.

- 74) Fecteau AH, et al. Peritoneal metastasis of intracranial glioblastoma via a ventriculoperitoneal shunt preventing organ retrieval: case report and review of the literature. *Clin Transplant* 1998;12(4):348-50.
- 75) Ferreira GF, et al. Urothelial carcinoma transmission via kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;1-3.
- 76) Fiorentino M, et al. A multiorgan donor cancer screening protocol: the Italian Emilia-Romagna region experience. *Transplantation* 2003;76(12):1695-9.
- 77) Flechner SM et al. The use of kidneys with small renal tumors for transplantation: who is taking the risk? *Am J Transplant* 2012;12:48-54.
- 78) Friedman AL. Cautious renal transplantation for the elderly is realistic. *Nephron Clin Pract* 2011;119(suppl 1):c14-c18.
- 79) Fritsche L, et al. Successful living related kidney transplantation despite renal angiomyolipoma in situ. *J Urol* 1999;162(2):480-1.
- 80) Fulton JF, et al. A biography. Charles C Thomas, Springfield, Illinois; 1946.
- 81) Ghavamian R, et al. Renal cell carcinoma in the solitary kidney: an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. *J Urol* 2002;168(2):454-9.
- 82) Giannarini G, et al. Elective management of transitional cell carcinoma of the distal ureter: can kidney-sparing surgery be advised? *BJU Int* 2007;100(2):264-8. Epub 2007 May 26.
- 83) Gill IS, et al. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol* 2003;170(1):64-8.
- 84) Gill IS et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007;178:41-46, .
- 85) Glassman D. Laparoscopic donor nephrectomy in a patient with previous upper pole partial nephrectomy. *Urology* 2003;61(1):224.
- 86) Grochowicki T. A case report of the kidney transplantation after removal of the focus of the clear cell carcinoma. *Pol Arch Med Wewn* 1991;85:139-40. Polish.
- 87) Grochowicki T, et al. Transplantation of the kidney with preoperatively undetected clear cell carcinoma. *Pol Arch Med Wewn* 1991;85(2):139-40. Polish.
- 88) Grochowicki T, et al. A matched case-control study on the prognosis of native kidney neoplasia in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2002;15(9-10):455-8. Epub 2002 Sep 17.
- 89) Héritier P, et al. Transplantation and tumors of the kidney. *J Urol (Paris)* 1990;96(3):167-8. French.
- 90) Hetet JF, et al. Renal transplantation after excision of an angiomyolipoma on living donor kidney. *Prog.Urol* 2004;14(2):205-6. French.

- 91) Hollenbeck BK, et al. National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a case of underutilization? *Urology* 2006;67(2):254-9. Epub 2006 Jan 25.
- 92) Hudson BG, et al. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003;348(25):2543-56.
- 93) Ishikawa I. Present status of renal cell carcinoma in dialysis patients in Japan: questionnaire study in 2002. *Nephron Clin Pract* 2004;97(1):c11-6.
- 94) Isiadinso OA, et al. Renal-cell carcinoma postrenal transplant. Discovered accidentally. *N Y State J Med* 1976;76(12):2024-5.
- 95) Johnson DW et al. A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Transplantation* 2000;69(5):794-799.
- 96) Kalkat MS, et al. Renal tumours with cavo-atrial extension: surgical management and outcome. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008;7:981-5.
- 97) Kauffman HM, et al. The expanded donor. *Transplant Rev* 1997;11:165-90.
- 98) Kauffman HM, et al. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry: donors with a history of cancer. *Transplantation* 2000;70(12):1747-51.
- 99) Kauffman HM, et al. Transplant tumor registry: donor-related malignancies. *Transplantation* 2002;74(3):358-61.
- 100) Kauffman HM, et al. Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumors I. *Transplantation* 2002;73(4):579-82.
- 101) Kauffman HM, et al. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation* 2002;74(3):358-62.
- 102) Kauffman HM, et al. Deceased donors with a past history of malignancy: an organ procurement and transplantation network/united network for organ sharing update. *Transplantation* 2007;84(2):272-4.
- 103) Khurram MA et al. Renal transplant with kidneys affected by tumours. *Int J Nephrol* 2011 Jan 18;2010:1-6.
- 104) Kishikawa H, et al. Malignant neoplasm in kidney transplantation. *Int J Urol* 1998;5(6):521-5.
- 105) Kleinman GM, et al. Systemic metastases from medulloblastoma: report of two cases and review of the literature. *Cancer* 1981;48(10):2296-309.
- 106) Kliem V, et al. Risk of renal cell carcinoma after kidney transplantation. *Clin Transplant* 1997;11(4):255-8.
- 107) Kural AR, et al. Outcome of nephron-sparing surgery: elective versus imperative indications. *Urol Int* 2003;71(2):190-6.
- 108) Kutikov A, et al. The R.E.N.A.L nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182(3):844-53. Epub 2009

July 17.

- 109) Lappin DW, et al. Angiomyolipoma in a transplanted kidney. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(6):1574-5.
- 110) Lau WK, et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000;75(12):1236-42.
- 111) Leibovich BC, et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004;171(3):1066-70.
- 112) Lenihan CR, et al. MDRD-estimated GFR at one year post-renal transplant is a predictor of long-term graft function. *Ren Fail* 2008;30(4):345-52.
- 113) Lerner SE, et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *J Urol* 2002;167(2 Pt2):884-9; discussion 889-90.
- 114) Liwnicz BH, et al. The pathways of extraneural spread in metastasizing gliomas: a report of three cases and critical review of the literature. *Hum Pathol* 1979;10(4):453-67.
- 115) ██████████, et al. Last resort for renal transplant recipients, 'restored kidneys' from living donors/patients. *Am J Transplant* 2008;8(4):811-8. Epub 2008 Mar 2.
- 116) Margulis V, et al. Oncological efficacy and safety of nephron-sparing surgery for selected patients with locally advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007;100(6):1235-9.
- 117) Martin DC, et al. Cadaveric renal homotransplantation with inadvertent transplantation of carcinoma. *JAMA* 1965;192:752-4.
- 118) Martin GL, et al. Outcomes of laparoscopic radical nephrectomy in the setting of vena caval and renal vein thrombus: seven-year experience. *J Endourol* 2008;22(8):1681-5.
- 119) Martorana G, et al. Role of nephron sparing surgery in the treatment of centrally located renal tumors. *Arch Ital Urol Androl* 2004;76(2):51-5.
- 120) Matin SF, et al. Outcome of laparoscopic radical and open partial nephrectomy for the sporadic 4 cm. or less renal tumor with a normal contralateral kidney. *J Urol* 2002;168(4 Pt 1):1356-9; discussion 1359-60.
- 121) McIntosh DA, et al. Homotransplantation of a cadaver neoplasm and a renal homograft. *JAMA* 1965;192:1171-3.
- 122) Melissourgos N, et al. Multicentricity in renal cell carcinoma: can primary tumor location serve as a co-determinant of surgical treatment? *Eur Urol* 2002;41(3):262-6.
- 123) Minowada S, et al. Surgical outcomes of nephron-sparing surgery for renal tumors. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2002;93(4):555-61. Japanese.
- 124) Mitsuhashi Y, et al. Donor kidneys with small renal cell cancer or low-grade lower ureteral

- cancer can be transplanted. *Transplantation* 2007;83(11):1522.
- 125) Morse Jh, et al. Development of medulloblastoma from cadaver donor to three organ transplant recipients. *Transplantation* 1990;50:875-7.
- 126) Mosunjac M, et al. Angiomyolipoma in the transplanted kidney. A case report. *Tumori* 1992;78(1):52-4.
- 127) Mundel P, et al. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(12):3005-15.
- 128) Nalesnik MA, et al. Donor-Transmitted malignancies in organ transplantation: Assessment of clinical risk. *Am J Transpl* 2011;11:1140-1147
- 129) Neuzillet Y, et al. De novo renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. *Cancer* 2005;103(2):251-7.
- 130) Nghiem DD. Innovative ex vivo repair of organs for renal transplantation. *Transplant Proc* 1993;25(6):3106.
- 131) Nicol DL, et al. Kidneys from patients with small renal tumours: a novel source of kidneys for transplantation. *BJU Int* 2008;102(2):188-92; discussion 192-3. Epub 2008 Jul 1.
- 132) Nicol D, et al. Kidneys from patients with small renal tumours used for transplantation:outcomes and results. *Curr Opin Urol* 2011;21:380-385
- 133) ████████ et al. Clinical study of living renal transplantation with restored kidneys between third parties:Preliminary results. *J Urol* 2011;184(4S):e905.
- 134) ████████ et al. One proposal to solve the organ shortage crisis in full understanding of donor-transmitted malignancies in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2012;12(1):259-60.
- 135) Ojo AO, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(3):589-97.
- 136) Pahernik S et al. Small renal tumors: correlation of clinical and pathological features with tumor size. *J Urol* 2007;178:414-417.
- 137) Park Kl, et al. Nephron sparing surgery for de novo renal cell carcinoma in an allograft kidney: a case report. *Int J Urol* 1997;4(6):611-4.
- 138) Pasticier G, et al. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: detailed analysis of complications over a 15-year period. *Eur Urol* 2006;49(3):485-90. Epub 2006 Jan 11.
- 139) Pedotti P, et al. Incidence of cancer after kidney transplant: results from the North Italy transplant program. *Transplantation* 2003;76(10):1448-51.
- 140) Pedotti P, et al. Epidemiologic study on the origin of cancer after kidney transplantation. *Transplantation* 2004;77(3):426-8.

- 141) Penn I. Malignant Tumors in Organ Transplant. Springer-Verlag, New York; 1970.
- 142) Penn I. Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transplant* 1997;2(4):7-12.
- 143) Perico N et al. Tackling the shortage of donor kidneys: how to use the best that we have. *Am J Nephrol* 2003;23:245-259.
- 144) Poulakis V, et al. Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology* 2003;62(5):814-20.
- 145) Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1963;89:37-42.
- 146) Salvadori M, et al. One-year posttransplant renal function is a strong predictor of long-term kidney function: results from the Neoral-MOST Observational Study. *Transplant Proc* 2003;35(8):2863-7.
- 147) Salvadori M, et al. Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation* 2006;81(2):202-6.
- 148) Schold JD et al. Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:532-538.
- 149) Sener A, et al. Living-donor renal transplantation of grafts with incidental renal masses after ex-vivo partial nephrectomy. *BJU Int* 2009;104(11):1655-60.
- 150) Sheil AG, et al. De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993;25(1 Pt 2):1383-4.
- 151) Smith DR, et al. Metastasizing neuroectodermal tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* 1969;31(1):50-8.
- 152) Starzl TE, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968;168(3):392-415.
- 153) Steffens J, et al. Partial nephrectomy with perfusion cooling for imperative indications: a 24-year experience. *BJU Int* 2005;96(4):608-11.
- 154) Stubenbord WT, et al. Renal transplantation between HL-A identical siblings with partial nephrectomy and machine preservation for ossified renal cell carcinoma. *Urology* 1975;6(2):230-2.
- 155) Stubenbord WT, et al. Kidney transplantation immediately following excision of a malignant tumor from the donor kidney: a case report with long-term follow-up. *Transplant Proc* 1982;14(4):775-6.
- 156) Toda F, et al. Kidney transplantation from living donors with renal artery disease. *Transplant Proc* 2000;32(7):1591-2.
- 157) Taioli E, et al. Incidence of second primary cancer in transplanted patients. *Transplantation* 2006;81(7):982-5.
- 158) Taioli E, et al. A population-based study of cancer incidence in solid organ transplants from

- donors at various risk of neoplasia. *Transplantation* 2007;83(1):13-6.
- 159) Theobald MR, et al. Embolization of a renal transplant pseudoaneurysm following angioliopoma resection. A case report. *Angiology* 1994;45(9):817-21.
- 160) Watson CJE et al. Evaluating the risk of cancer transmission to optimize organ usage. *Am J Transplant* 2011;11:1113-1114.
- 161) Watson CJ et al. A simplified donor risk index for predicting outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2012 Feb 15;93(3):314-8.
- 162) Whitson JM, et al. Laparoscopic nephrectomy, ex vivo partial nephrectomy followed by allograft renal transplantation. *Urology* 2007;70(5):1007.e1-3. (腎細胞癌を切除後に腎移植。カリフォルニア大学サンフランシスコ校からの報告)
- 163) Williams JC, et al. Acquired renal cystic disease and renal cell carcinoma in an allograft kidney. *J Urol* 1995;153(2):395-6.
- 164) Wolf A, et al. Glioblastoma with extraneural metastasis by way of a ventriculopleural anastomosis. *Trans Am Neurol Assoc* 1954;13 (79th Meeting):140-2.
- 165) Zavos G, et al. De novo renal cell carcinoma in a kidney allograft 13 years after transplantation: a case report and review of the literature. *Urol Int* 2007;78(3):283-5.
- 166) Zigeuner R, et al. Long-term results of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma in 114 patients: risk factors for progressive disease. *BJU Int* 2003;92(6):567-71.
- 167) Zisman A, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol* 2003;169(3):909-16.
- 168) Zucchini N, et al. Italian Transplant Research Network. The Italian multicenter donor cancer screening protocol: 2002-2005 experience. *Transplantation* 2008;85(8 Suppl):S57-60.

別紙1 「移植病院と倫理委員会」

1. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

* [Redacted]病院倫理委員会

委員長： [Redacted] ([Redacted] 病院総長)

委員： [Redacted] (副院長)、 [Redacted] (看護部長)、 [Redacted] (事務局長)、 [Redacted] (薬局長)、 [Redacted]
(放射線技師)、 [Redacted] (リハビリ室室長)

外部委員： [Redacted]、 [Redacted]

2. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

* [Redacted]病院倫理委員会

委員長： [Redacted] ([Redacted] 病院総長)

委員： [Redacted] (腎臓内科部長)、 [Redacted] (消化器内科部長)、 [Redacted] (看護部長)、 [Redacted] (事務局長)、 [Redacted] (検査科主任)、 [Redacted] (医事課主任)、 [Redacted] (薬局主任)、

外部委員： [Redacted]、 [Redacted]、 [Redacted]、
[Redacted]、 [Redacted]、 [Redacted]、
[Redacted]、 [Redacted]

別紙2 「移植病院(ドナー腎提供病院を兼ねる)の施設要件」

施設名	病院	病院
病院長		
研究責任医師		
ドナー腎の提供の施設基準		
臨床研修病院に準じ、研修の実績	泌尿器科学会認定施設、研修医3名	泌尿器科学会教育関連施設
泌尿器科関連病床が5床以上	約20床	約50床
泌尿器科標準手術件数が年間80件以上	約200件	約500件
教育環境が総合的に整備	図書室あり、会議室あり	図書室あり、会議室あり
	インターネット環境あり	インターネット環境あり
専門医制度審議会が必要と認める調査・登録	腎移植登録、がん登録	腎移植登録
泌尿器科学会認定の専門医又は		
10年以上泌尿器科の臨床経験を有する医師が在籍		

腎移植手術実施の施設基準		
腎移植に十分な経験のある医師(2名以上)		
日本透析医学会認定の専門医又は、 6年以上の透析の臨床経験を有する医師が在籍		
日本臨床腎移植学会の専門医又は、 腎移植の執刀経験20例以上の実績を有する医師が在籍		
緊急手術の麻酔	可能	可能
腎移植に急性拒絶反応などに関する病理診断について 判定経験のある病理医が在籍又は、コンサルト可能	○	○
専門医にコンサルト可能	院内では眼科、精神科以外可能	院内では眼科、耳鼻科、歯科、精神科以外可能
検査が常時対応可能	可能	可能
腎移植施設要件に適合している医師		

別紙3 「修復腎移植検討委員会」([redacted] 病院内に設置)

委員長 [redacted] ([redacted])

委員

- 1) [redacted] ([redacted])
- 2) [redacted] ([redacted])
- 3) [redacted] ([redacted])
- 4) [redacted] ([redacted])

委員長が委員会を開催し、臨床研究コーディネータと移植コーディネータが準備、議事録などの整理をする。

1) ドナー登録、臨床研究参加の手続き、腎摘後の経過を調査する。

腎摘実施病院の倫理委員会にて承認されたドナーに関して、症例を十分に検討し、ドナーとして問題が無いことを審議の上、ドナーとして登録し、臨床研究参加への手続きをする。

術後、ドナー・コーディネータあるいは担当医より、移植事務室(移植コーディネータ)に報告されたドナーの情報を逐次審議し、評価する。

2) レシピエント、その優先順位の審議、移植手術および術後経過の調査

レシピエント・コーディネータが中心となり、レシピエント選定基準に従い、レシピエント候補の順位付けができるように、患者情報を取得する。移植事務室にレシピエント登録された症例を逐次適格であるか審議し、ドナー発生時に候補順位付けの判定をされたものを審議し、移植病院に連絡する。その移植病院でレシピエントとして最終決定された症例が、その移植病院の倫理委員会にて審議され、承認を得られたかを確認する。移植事務室コーディネータが、移植手術およびその後の経過に関して、移植手術およびその後の経過観察に関しての情報を取得し、責任者が適切に実施されているかを確認し、委員会に報告する。移植事務室コーディネータは、実施施設と緊密に連絡をとり、プロトコルが遵守されているかを責任者とともに確認し、有害事象などに関して速やかに連絡を受け、責任者に報告する。責任者は、その対応に関して修復腎移植検討委員会にて審議をし、さらに倫理委員会で審議をするかの決定をする。

別紙4 「移植事務室」([redacted] 病院内に設置)

[redacted] 病院 移植事務室

- 1) 室長(責任者) [redacted]
- 2) 臨床研究コーディネータ ([redacted] 代行) [redacted]
- 3) 移植事務室コーディネータ [redacted]

(1) 移植事務室の業務

- ① 腎移植に関わる臨床研究の進捗管理 [redacted]
- ② レシピエントとドナーに関するデータ入力及び管理 [redacted]
- ③ 移植病院との連絡 [redacted]
- ④ 修復腎移植検討委員会の運営 [redacted]
- ⑤ ドナー提供病院は当該病院の倫理委員会にて当該研究参加承認を得ていることを確認 [redacted]

(2) 臨床研究コーディネータの業務

- ① 修復腎移植検討委員会、共同倫理委員会への資料を作成する。
- ② 有害事象などの発生連絡を受けた場合、速やかに責任者に報告する。その対応に関して修復腎移植検討委員会にて審議をする資料作成や共同倫理委員会への報告資料の作成を行う。

(3) 移植事務室コーディネータの業務

- ① 移植実施施設の倫理委員会承認後に臨床研究参加申し込みを受け、症例登録(ドナーとレシピエント)を行う。
- ② レシピエント登録データの管理
- ③ 修復腎移植検討委員会の開催準備を行う。
- ④ 修復腎検討委員会終了後、症例の適格性についてその情報を移植病院に報告する。
- ⑤ 移植実施施設の担当医と緊密に連絡をとり、手術の実施日と時間などを把握し、責任者に報告し、移植事務室にデータを保存する。
- ⑥ 腎移植実施時には、その詳細な経過を速やかに入手し責任者に報告する。定期的に患者情報を入手し、データを整理し、責任者に報告する。

別紙5 「ドナー腎提供の [redacted] グループ泌尿器科部会の病院」

(病院長 泌尿器科責任医師)

- 1) [redacted] 病院([redacted] 院長、 [redacted] 泌尿器科部長)
- 2) [redacted] 病院([redacted] 院長、 [redacted] 医師)
- 3) [redacted] 病院([redacted] 院長、 [redacted] 泌尿器科医長)
- 4) [redacted] 病院([redacted] 院長、 [redacted] 泌尿器科担当医)
- 5) [redacted] 病院([redacted] 院長、 [redacted] 医師)

施設名	[redacted] 病院				
病院長	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
泌尿器科担当医師	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ドナー腎の提供の施設基準					
臨床研修病院に準じ、研修の実績	泌尿器科学会 認定施設	泌尿器科学会 認定施設	泌尿器科学会 認定施設	泌尿器科学会 認定施設	泌尿器科学会 教育関連施設
泌尿器科関連病床が5床以上	○	○	○	○	○
泌尿器科標準手術件数が年間80件以上	○	○	○	○	○
教育環境が総合的に整備されている	○	○	○	○	○
専門医制度審議会が必要と認める調査・登録	がん登録	がん登録	がん登録	がん登録	-
泌尿器科学会認定の専門医又は 10年以上泌尿器科の臨床経験を有する医師が在籍	○	○	○	○	○

別紙6 「ドナー腎提供のその他の協力病院」(院長 泌尿器科責任医師)

1) [Redacted] 病院([Redacted] 院長、[Redacted] 泌尿器科部長)

施設名	[Redacted] 病院
病院長	[Redacted]
泌尿器科責任医師	[Redacted]
ドナー腎の提供の施設基準	
臨床研修病院に準じ、研修の実績	泌尿器科学会認定施設
泌尿器科関連病床が5床以上	○
泌尿器科標準手術件数が年間80件以上	○
教育環境が総合的に整備されている	○
専門医制度審議会が必要と認める調査・登録	[Redacted]
泌尿器科学会認定の専門医又は	○
10年以上泌尿器科の臨床経験を有する医師が在籍	[Redacted]

別紙7

「レシピエント選定確認委員会(NPO 法人 [REDACTED] 内に設置)」

- 1) [REDACTED] (学識経験者) [REDACTED]
- 2) [REDACTED] (腎移植医)
- 3) [REDACTED] (内科医)
- 4) [REDACTED] (透析患者団体代表)
- 5) [REDACTED] (弁護士)

(1) レシピエント選定確認委員会の業務

- ① 本臨床研究におけるレシピエント登録データベースを移植事務室とともに共有する。
- ② ドナーが発生した時点で、選定されたレシピエントの候補順位の内容を確認し、本臨床研究の第三者機関として、臨床研究の適切な実施を確認する。

運営組織：

特定非営利活動法人(NPO 法人) [REDACTED]

所在地： [REDACTED]

理事長： [REDACTED]

副理事長： [REDACTED]

理事： [REDACTED]

監事： [REDACTED]

事務局： [REDACTED]

その他参考となる論文

12) 社団法人日本臓器移植ネットワーク News Letter Vol.14, 2010

様式第5号

先進医療に関する文献リスト		
先進医療の名称	移植用腎修復術	
添付した論文	先進医療の内容を論じた論文 注1) 実施結果の分析について言及しているものであること。	1) Nicol D, Fujita S. Kidneys from patients with small renal tumours used for transplantation: outcomes and results. Curr Opin Urol 2011; 21(5):380-385
	先進医療の有効性及び安全性を評価した原著論文 注2) 著者自らの研究結果に基づく論文をいう。	2) Mannami M, et al. Last resort for renal transplant recipients, 'restored kidneys' from living donors/ patients. Am J Transplant 2008;8(4):811-8 3) Mitsuhashi N, Ito S, Mannami M, et al. Donor kidneys with small renal cell cancer or low-grade lower ureteral cancer can be transplanted. Transplantation 2007; 83:1522-1523
	当該保険医療機関における実績に基づく論文又は報告書 注3) 実施結果の評価について言及しているものであること。	4) [REDACTED] 5) [REDACTED] 6) [REDACTED]
[その他参考となる論文]		
7) Nicol DL, et al. Kidneys from patients with small renal tumours: a novel source of kidneys for transplantation. BJU Int 2008;102(2):188-92		
8) Nalesnik MA, et al. Donor-Transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. Am J Transpl 2011; 11:1140-1147		
9) 難波紘二 私が病腎移植を支持する理由. DOCTORS NETWORK 2007;8(32): 37-46		
10) 堤 寛 病腎移植 (レストア腎移植) : 知られざる事実. 現代医学 2008;56(1): 247-254		
11) [REDACTED] 修復腎移植に関する臨床研究 修復腎(病腎)を用いた第三者間生体腎移植 実施計画書 第6版 [REDACTED] 5月2日、2012年		

備考 この用紙は、日本工業規格A列4番とすること。医療機関名は記入しないこと。

様式第5号 別紙

先進医療の有効性及び安全性を評価した原著論文

これまで臨床研究として10例実施されているが、2例については実施計画書に規定した1年間の観察期間を満了していないため、10例全てを含めた論文発表はまだなされていない。今回は学会での発表資料を添付する。また、当該保険医療機関にて実施されたことを説明した資料を別途添付する。

臨床研究は2009年に開始となり、本項目へは2007年、2008年の論文が記載されているが、本申請は「移植用腎修復術」であり、過去の修復腎を用いた腎移植術の評価には腎修復術の評価も含まれるものとする。

[Redacted text block]

先進医療としての適格性について

先進医療 の 名 称	移植用腎修復術
適 応 症	<p>ドナー：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 画像診断にて単発の小径腎腫瘍（直径4cm以下）と診断され、その腫瘍が単発であること 2) 20歳以上であること 3) 治療法として腎部分切除、腎摘後自家腎移植、腎摘などがあり、それぞれの特徴(合併症などを含めて)が説明されていること 4) 上記3)で腎摘を選択した場合 <p>ただし、以下の条件に該当する患者は、適応から除外する。 (除外基準)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 腎摘の1ヶ月以内に抗がん剤（分子標的薬、サイトカイン等を含む）などが投与され、その影響が認められること 2) 摘出予定の腎に放射線照射の既往があること 3) 悪性リンパ腫、肉腫などの腎腫瘍が疑われる場合 4) 他部位に活動性の悪性腫瘍を有する場合 5) 感染症（HIV、HBV、HCVなど）及び重篤な疾患を合併している場合 <p>レシピエント：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 透析治療中であり、腎移植の適応があること 2) 20歳以上であること 3) 全身麻酔による手術が可能であること 4) 自分の意志で移植を希望しており、家族、友人などの協力が得られること 5) 修復腎を移植することを了解していること <p>(除外基準)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 活動性の感染症、出血性潰瘍、悪性腫瘍などがあること 2) 重症血管・循環障害（大動脈瘤、脳血栓、心筋梗塞、血栓症、肺塞栓など）があり、移植手術により病状が悪化する可能性があること
有 効 性	<p>我々の実施している小径腎腫瘍(4 cm以下)を用いた修復腎移植のプロスペクティブ臨床研究（現在10例実施）では現在、腎生着率100%で腎機能は良好であり、最長29ヶ月であるが腎癌の発生も転移もみられていない。QOLの改善も著しい。週3回の透析より解放され、食事もかなり自由となり、腎が生着すると恩恵は計り知れない。すでに、小径腎腫瘍を用いた修復腎移植の報告は万波らの8例とニコールらの43例の報告、さらに散発的に生体腎7例と献腎25例の報告があるが、すべて生体腎移植と同等の臨床成績である。</p>
安 全 性	<p>我々のプロスペクティブ臨床研究でも、通常の生体間移植で見られる有害事象（拒絶反応4件など）は認められる。腎癌の発生と転移が危惧されるが、ニコールらの1例と、献腎25例中1例で癌の発生がみられているが、適切に治療されている。従って、安全性においても特に問題ない。米国の移植学会の特別委員会（Nalesnik 2011）での見解では、小径腎癌(高分化の1 cm以下)はドナーから癌転移のリスクとしては最も低く（1/4）とされ、2.5 cm以下もリスクも低い（2/4）と分類されている。一方、腎癌治療のドナー側には重篤な有害事象の報告はない。</p>
技 術 的 度 成 熟 度	<p>当院ではすでに800例以上の腎移植(同腫腎移植術や自家腎移植術)を経験したチームが実施している。手技的には腫瘍の切除と腎修復という前処置を除けば、通常の生体腎移植と変わりはない。摘出腎を運搬するのが、献腎と類似している。従って、すでに同様な手術は、万波の報告の42例と今回の臨床研究で10例実施しているので、手技は確立している。</p>

- 8) Nalesnik MA et al. Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. *Am J Transplant* 2011;11:1140-1147.
(様式第 5 号 8) の文献に同じ)
- 20) Watson CJE et al. Evaluating the risk of cancer transmission to optimize organ usage. *Am J Transplant* 2011;11:1113-1114.
- 6) Ogawa Y et al. One proposal to solve the organ shortage crisis in full understanding of donor-transmitted malignancies in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2012;12(1):259-60. (様式第 5 号 6) の文献に同じ)
- 21) Khurram MA et al. Renal transplant with kidneys affected by tumours. *Int J Nephrol* 2011 Jan 18;2010:1-6
- 22) Flechner SM et al. The use of kidneys with small renal tumors for transplantation: who is taking the risk? *Am J Transplant* 2012;12:48-54.
- 23) Watson CJE et al. A simplified donor risk index for predicting outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2012 Feb 15;93(3):314-8.
- 24) McPhaul JJ et al. Tissue transplantation still vexes. *N Engl J Med*.1965 Jan 14;272:105.
- 25) Spees EK et al. Transplantation in patients with a history of renal cell carcinoma: Long-term results and clinical considerations. *Surgery*.1982;91(3):282-7.
- 26) McIntosh DA et al. Homotransplantation of a cadaver neoplasm and a renal homograft. *JAMA* 1965;192(13):141-143.
- 27) Marlin DC et al. Cadaveric renal homotransplantation with inadvertent transplantation of carcinoma. *JAMA* 1965;192(9):82-84.
- 28) Hellstrom KE et al. Immunological and immunogenetic aspects of tumor transplantation. *Progr.Allergy* 1965;9:158-245.
- 29) Wilson RE et al. Immunologic rejection of human cancer transplanted with a renal allograft. *N Engl J Med*.1968;278(9):479-483.
- 30) Muiznieks HW et al. Suitability of donor kidneys from patients with Cancer. *Surgery* 1968;64(5):871-877.
- 31) MacLean LD et al. Renal homotransplantation using cadver donors. *Arch Surg* 1965;91:288-306.
- 32) Vasdev N et al. The developing concept of using elective benign and malignant kidneys for renal transplantation. *BJU int*. 2011;108(5): 627-8.
- 33) Meng M et al. Planed renal allograft transplantation after tumor excision:increasing the availability of living-donor kidneys. *Urol Oncol*. 2009;27(4):349-51.
- 34) Watson CJ et al. How safe is it to transplant organs from deceased donors with primary intracranial malignancy? An analysis of UK registry data. *Am J Transplant* 2010;10:1437-1444.

