

平成 30 年 6 月 17 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03327

研究課題名(和文) 肝臓・肺生体交換移植ネットワークの構築

研究課題名(英文) Toward the introduction of donor exchange programs for liver and lung transplantation

研究代表者

栗野 盛光 (Kurino, Morimitsu)

筑波大学・システム情報系・准教授

研究者番号：90732313

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：移植医療ではドナー不足が深刻化している。生体移植数増加の有効な方法としてドナー交換移植がある。ドナー交換移植は、移植不適合な患者と(親族の)ドナーからなるペア同士で、ドナーを交換することで医学的不適合を解消し、本来は生体移植不可能な患者に移植を行うというものである。本研究では、生体移植に加えて、ハイブリッド移植(脳死ドナーからの片肺と生体ドナーの下葉)も考慮した望ましいマッチング・メカニズムを構築した。また、ドナー交換移植の受容性に関してアンケート調査を行い、実際の肺移植の患者やドナーの77%、一般の人々95%が支持した。そして、受容性の障害を統計的に分析した。

研究成果の概要(英文)：In organ transplantation, there is a shortage of donors. A donor exchange program - exchange of donors between incompatible donors of patients, is an effective way of saving more patients via living donor transplantation. In addition to the living donor transplantation, we consider a hybrid transplantation that transplants one lung from a deceased donor and one lobe from a living donor. We proposed a desirable mechanism for liver and lung transplantation. Moreover, we have conducted questionnaires for patients and donors as well as general people unrelated to transplantation. As a result, almost all people supported the donor exchange program. We statistically analyzed what would be obstacle for its social acceptance.

研究分野：ミクロ経済学、ゲーム理論、マッチング・マーケットデザイン

キーワード：移植医療 経済制度 マッチング

1. 研究開始当初の背景

近年、医療技術の発展とともに国内外で多くの命が臓器移植によって救われてきた。しかしながら、日本における臓器の提供数は現在でも非常に少なく、多くの待機患者がいる。特に、脳死による臓器提供者は諸外国に比べ極めて低い水準であり、日本は脳死移植が生体移植より遥かに少ない唯一の国となっている。

生体移植数増加のために有効な手法としてドナー交換移植がある。ドナー交換の最も単純な例は、血液型 A 型の患者と B 型のドナー（配偶者等）のペア、B 型の患者と A 型のドナーのペアの 2 ペアの間でドナーを交換し、血液型による不適合を解消するというものである。不適合ペアが多い場合、ドナー交換のマッチング最適化により移植数を著しく増やすことができる。腎臓移植に関しては Roth, Sonmez, and Unver (2004) がドナー交換のマッチング理論を構築し、彼らの貢献を基にして全米で腎臓交換プログラムが導入された。

しかし、肝臓や肺の生体移植に関するドナー交換移植を構築するためには、腎臓移植にはない次の難点がある。まず、肝臓の場合、肝右葉が全体の約 60%、左葉が約 40% と左右非対称なため、患者やドナーの体格によっては適切な切除部位や体積が限定される。次に、肺の場合は、適合性のある二人の生体ドナーを同時に見つける必要がある。最近、海外研究協力者の Sonmez と Unver が、Ergin とともに、生体移植だけを考慮した肺ドナー交換移植の移植数を最大にするようなマッチング理論を構築した。

2. 研究の目的

肝臓と肺の生体移植に共通するのは、一人の患者に二人のドナーが必要になることが多いことである。このことは、マッチングモデルにおいては、ドナーが提供する臓器を非分割財、患者を経済主体として捉えるが、患者の財の需要数が 2 であるということである。標準的なマッチング理論では、需要数が 1 であり、このことが望ましいメカニズム（制度）を可能にする。本研究では、需要数が 2 であることから、理論的に困難があることが知られている。これを検討するのが本研究の理論的な目的である。一つは、パレート効率性、公平性、そしてインセンティブ両立性を同時に満たすメカニズムが存在するか。そして、存在するならば、それは何かということである。二つ目は、ドナーと患者の組み合わせが飛躍的に増大し、最大移植数をもたらす現実的なアルゴリズムの開発である。

また、もう一つの目的は、研究分担者が所属する岡山大学病院での患者のデータとドナーの情報を収集し、臓器移植数を実時間で最大にするようなアルゴリズムを開発し、可能であれば実装まで行うことである。

3. 研究の方法

本研究は、研究方法として、マッチング理論で開発されてきたマッチング・メカニズムの伝統的な手法とそのドナー交換臓器移植制度への適用方法を用いる。マッチング・メカニズムでは、患者にどのようなドナーが良いか、そして患者の医学的特徴を表明させて、それらに依じて、どの患者がどのドナーにマッチし、移植を行うかを決定する。このようなメカニズムで、移植数を最大にするような効率的な結果、そして患者間で公平な結果が出るようなメカニズムを検討する。そして、患者が自分の真の選好や医学的狀態を報告するインセンティブがあるようなメカニズムも検討する。

また、理論的に検討するメカニズムは、様々な点を捨象して、理論的側面に着目する。しかし、これは実時間でのマッチングを計算する点は考慮しない。したがって、実時間で臓器移植数を最大にするようなアルゴリズムを開発するために、離散最適化の手法を用いている。

最後に、実際の患者とドナーのデータを収集し、肝臓と肺の生体移植におけるドナー交換制度の適用可能性を計量経済学的手法を用いて検討する。

4. 研究成果

本研究の主な成果は次の通りである。

(1) 当初の目的は生体移植のみ考えたドナー交換移植のメカニズムを検討することであった。これは、マッチングモデルにおいては、各患者が自分の（親戚等の）ドナーを交換することであり、私的所有のモデルである。しかしながら、本プロジェクトが始まってすぐに、分担者の大藤が新しいタイプの移植手術であるハイブリッド肺移植を世界で初めて成功させた。ハイブリッド移植は、脳死ドナーから片肺と生体ドナーから下葉を同時に一人の患者に移植する。これは、一人の患者が脳死ドナー市場と生体ドナー市場に同時に参加することを意味し、マッチングモデルでは、私的所有と公的所有が混合する混合所有を満たすモデルを検討することに他ならない。

本研究では、患者が複数財を必要するような混合所有のモデルを文献上初めて定式化を行った。このモデルは、生体肺移植や一部の肝臓移植に適用可能である。この新しいモデルで、社会的・医療技術的なテクノロジーに注目し、それらが利用可能であるときと利用可能でないそれぞれの場合について、インセンティブ両立性、効率性、そして公平性を満たすメカニズムを検討した。

主要な結果としては、現在日本で脳死ドナーの肺を割り当てるメカニズムが効率性は満たすけれども、公平性とインセンティブ両立性としての耐戦略性は満たさないことを示した。また、望ましいメカニズムとして優先順位メカニズムを開発し、個人合理性、パ

レート効率性、そして公平性を満たすことを証明したが、一方で耐戦略性は満たされないことも証明した。しかしながら、患者やドナーのタイプに不確実性があるときには、その優先順位メカニズムは、真の情報を報告することがベイジアン均衡になるというベイジアンインセンティブ両立性を満たすことを証明した。本研究成果は、学術誌に投稿予定であるが、時間制約のため、著者が所属する大学のワーキングペーパーとして公開した (Anno and Kurino, 2018)。

(2) 複数財の非分割財市場が並列している経済において、全ての市場を横断する統一的な資源配分メカニズムを耐戦略的かつ可能な限り効率的 (次善効率性と呼ぶ) に設計する問題に取り組んだ。緩やかに関連性を持つ複数非分割財の例として、複数の臓器を同時に移植する場合があるため、腎臓、肝臓、および肺などの移植医療に用いられる臓器を挙げることができる。主定理として、それぞれの個別市場において非浪費性と呼ばれる弱い効率性を満たす耐戦略的なメカニズムを設計することにより、全体としてのメカニズムが次善効率的であることを示した。本研究成果は、ゲーム理論の世界的に重要な学術誌である *Games and Economic Behavior* に公開された (Anno and Kurino, 2016)。

(3) 本プロジェクトでは、ドナー交換移植が受け入れられるかを調べるため、まずアンケートを作成し、アンケート調査を行った。アンケートは、肺移植を想定し、岡山大学病院で移植を受けたレシピエントとドナー、そして現在の患者とその家族に対して行った。計 253 名の回答を得た。その結果 77% の回答者がドナー交換移植を支持、6% が不支持であった。この結果は、国際学会 37th Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart & Lung Transplantation で発表された。

また、肺移植の実際の患者やその家族と直接は関係のない一般の人々 (筑波大学生 356 名と岡山大学医学部看護学科学生 160 名) に対して、「肺ドナー交換移植を希望するレシピエントを家族に持つが、医学的な理由により臓器提供することができない」状況を想定してもらい、回答をお願いした。筑波大学では 93%、岡山大学では 99% の人が肺ドナー交換移植システムを支持した。肺ドナー交換移植システムの受容性の障害とは何かを探ることを目的として、統計分析を行った。その結果、自分を優先したいという利己性は、肺ドナー交換移植の受容性を阻害する要因ではないことが分かった。そして、自分に影響する身体的リスクを回避しようとする態度である自己防衛欲求が高いほど、そして、別の家族から自分の患者へ臓器提供が曖昧な人ほど、ドナー交換移植を支持しないことが分かった。最後に、自分は臓器提供したくないと考えている人よりも、家族が臓器提供を受けることについて曖昧な態度を持ってい

る人の方が約 2 倍、肺ドナー交換移植システムを支持しない傾向があることが分かった。この研究成果は、学会での発表と医学学術誌に投稿すべく、執筆中である。

本アンケート結果を受けて、次の科研費基盤 (B) プロジェクトとして、潜在的なドナーの情報を本格的に収集する予定である。ここで、潜在的なドナーとは、現制度下でドナー交換が実施されていないため、自らの患者と血液型などで明らかに移植不適合と判断して病院で診察を受けないため、医療記録のないドナーのことである。ドナー交換移植制度では、この潜在的ドナーを有効に使うことで、より多くの患者を救う。次の段階として、病院にて様々なチャンネル (患者やその親族からの相談、電話、手紙、メール等) で問い合わせのあった潜在的ドナーの医学データを収集する予定である。これにより、ドナー交換移植導入の評価を実施したい。

(4) 患者やドナーの特徴付けの際に有効なロジスティック回帰分析について検討した。その変数選択を情報量規準として最適に選択するための新しいモデルを提案し、その研究成果は学術雑誌 *Computational Optimization and Applications* に公開された (Sato, Takano, Miyashiro, and Yoshise, 2016)。

(5) 複雑なマッチング問題を含む組合せ最適化問題に対する新たな緩和手法の可能性を検討するため、困難な錐最適化問題に対して線形計画モデルを基盤とする新しいアルゴリズムを提案した。この研究成果は学術誌 *Annals of Operations Research* に公開された (Tanaka and Yoshise, 2018)。

(6) 交換移植ネットワークの構築において、競合関係が発生するなどしたときのナッシュ均衡の存在性についての研究の基礎となる簡単なネットワーク上でその性質を明らかにした。この成果は日本オペレーションズ学会にて発表された (李・繁野, 2018)。

(7) 肝移植における PSC の血縁生体ドナーリスクと回避の具体的方策について、ドナー交換ネットワークで不可避な非血縁ドナーに対する安全性を検討した。また、血縁ドナー間においてもグラフトロス回避に向けての免疫抑制プロトコルを検討した。研究成果は、医学系の学術誌 *Transplant Proceedings* に公開された。

(8) アメリカで最近盛んになってきた腎移植の paired donation を調査し、European Committee on Organ Transplantation が CD-P-T0 position statement on Global Kidney Exchange Concept を示した背景について調査した。この調査結果については分担者の湯沢の一連の論文や学会で報告された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 42 件)

1. Hidekazu Anno and Morimitsu Kurino, "Dual Organ Markets: Coexistence of Living and Deceased Donors," Discussion Paper Series, University of Tsukuba, 2018, 査読無, <http://infoshako.sk.tsukuba.ac.jp/~databank/pdf/1352.pdf>
2. Akihiro Tanaka and Akiko Yoshise, "LP-based Tractable Subcones of the Semidefinite plus Nonnegative Cone," *Annals of Operations Research*, 265, 155-182, 2018, 査読有, DOI: 10.1007/s10479-017-2720-z
3. T. Yagi (他 12 名) "Six National University Consortium in Liver Transplant Professionals Training (SNUC-LT) Program in Japan," *Transplantation Proceedings*, 50(1), 168-174, 2018, 査読有
4. 湯沢賢治, 「わが国における臓器移植のための臓器摘出の現状と実績(2017)」, 移植, 52 巻, 106-112, 2017, 査読無
5. Takahiro Oto and Takahito Yagi (他 13 名) "Early Chimerism After Liver Transplantation Reflects the Clinical Course of Recurrent Hepatitis C.," *Ann Transplant*, 22, 156-165, 2017, 査読有, DOI: 10.12659/AOT.900494
6. Onur Kesten, Morimitsu Kurino, and Alexander Nesterov, "Efficient Lottery Design," *Social Choice and Welfare*, 48, 31-57, 2017, 査読有, DOI: 10.1007/s00355-016-0978-8
7. Hidekazu Anno and Morimitsu Kurino, On the Operation of Multiple Matching Markets, *Games and Economic Behavior*, 100, 166-185, 2016, 査読有, DOI: 10.1016/j.geb.2016.10.001
8. Toshiki Sato, Yuichi Takano, Ryuhei Miyashiro, and Akiko Yoshise, "Feature Subset Selection for Logistic Regression via Mixed Integer Optimization," *Computational Optimization and Applications*, 64, 865-880, 2016, 査読有, DOI: 10.1007/s10589-016-9832-2
9. 湯沢賢治, 腎移植臨床登録集計報告(2016)2015 年実施症例の集計報告と追跡調査結果, 移植, 51 巻, 124-144, 2016, 査読有, DOI: 10.11386/jst.51.2-3_124
10. T. Yagi (他 5 名) "Intraoperative Oxygen Consumption during Liver Transplantation," *Transplantation Proceedings*, 47(10), 2902-2906, 2015, DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.10.057

〔学会発表〕(計 50 件)

1. 李天陽・繁野麻衣子, サイクルグラフ上

の重み付き情報拡散ゲームの純粹戦略ナッシュ均衡, 日本オペレーションズ学会春季研究発表会, 2018 年

2. Morimitsu Kurino, "Dual Organ Markets: Coexistence of Living and Deceased Donors," International Conference "Advances in Fair Division," 2017 年
3. Takahiro Oto, (他 5 名著者) "Paired Donor Exchange in Lung Transplantation - Attitude Survey," 37th Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart & Lung Transplantation, 2017 年
4. Kenji Yuzawa, "Organ Transplantation Registrars in Japan and in Asia," International Congress of Organ Transplantation, 2017 年
5. 湯沢賢治, 世界における ABO 血液型不適合腎移植の実情, 第 50 回日本臨床腎移植学会, 2017 年
6. Morimitsu Kurino, "Hybrid Lung Exchange, 13th Meeting of Society for Social Choice and Welfare, 2016 年
7. Morimitsu Kurino, "Hybrid Lung Exchange," WZB matching workshop, 2016 年
8. 八木孝仁 (他 9 名) 再肝移植症例の特徴と、適応判断および技術的対策, 第 34 回日本肝移植研究会, 2016 年
9. Akihiro Tanaka and Akiko Yoshise, "Some Tractable Subcones for Testing Copositivity," ICCOPT 2016 Tokyo, 2016 年
10. 栗野盛光, 臓器移植のマーケットデザイン、行動経済学会, 2015 年

〔図書〕(計 1 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

栗野 盛光 (KURINO, Morimitsu)
筑波大学・システム情報系・准教授
研究者番号: 90732313

(2) 研究分担者

八木 孝仁 (YAGI, Takahito)
岡山大学・大学病院・教授
研究者番号: 00304353

湯沢 賢治 (YUZAWA, Kenji)
独立行政法人国立病院機構水戸医療センター・なし・部長
研究者番号: 10240160

大藤 剛宏 (OTO, Takahiro)
岡山大学・大学病院・教授
研究者番号: 40452578

吉瀬 章子 (YOSHISE, Akiko)
筑波大学・システム情報系・教授
研究者番号： 50234472

秋山 英三 (AKIYAMA, Eizo)
筑波大学・システム情報系・教授
研究者番号： 40317300

繁野 麻衣子 (SHIGENO, Maiko)
筑波大学・システム情報系・教授
研究者番号： 40272687

阿武 秀和 (ANNO, Hidekazu)
筑波大学・システム情報系・助教
研究者番号： 30706734