

シンポジウム 1

移植医療における日本赤十字社の役割
—血液製剤の新たな需要—

シンポジウム1 司会のことば

移植医療における日本赤十字社の役割 —血液製剤の新たな需要—

河 敬世(日本赤十字社近畿ブロック血液センター)
高本 滋(日本赤十字社北海道ブロック血液センター)

世界に類を見ないスピードで少子高齢化が進んでいるわが国では、高齢化に伴う患者さんの増加と少子化による献血可能人口の減少ならびに若年層の献血率の低下から、近い将来の血液不足時代の到来が危惧されている。この難題を打開すべく、検査・製造部門の集約化と血液製剤の効率的な需給調整を主眼とした広域事業運営体制が4月からスタートし、若年層に対する啓発・広報の強化策も講じられている。血液製剤の需給管理は、採血量と供給量のバランスと効率的な在庫管理を中心に、過去の実績を参考にしながら巧妙に行われてきた。ところが昨年の夏ごろから、近畿エリアではAB型FFPの爆発的需要が発生した。近畿ブロックの需給調整では間に合わず、他ブロックの応援により何とか供給し続けることができた。この傾向は今年度も続き全国に拡大しつつある。その要因として、移植医療の進歩・拡大が大きく関与していることが判明し、今回のシンポジウムに取り上げられることとなった。

5名のシンポジスト(血液製剤の供給側から3名、移植医療機関から2名)がそれぞれの立場から

の情報提供と問題点の指摘、今後の努力目標等について発表した。移植医療においては、造血幹細胞移植が右肩上がりで増加しつつあり、血液型不適合移植が可能となった生体肝・腎移植も増加傾向、さらには改正臓器移植法下での脳死ドナーからの移植数の著増(改正前の6~7倍)がみられる。今後、血液製剤の安定供給体制を確保・維持するためにはさらなる献血推進と血液センターと移植施設の連携の重要性が確認された。すなわち、(1) 移植施設からの情報提供：移植予定や輸血予定、具体的な移植患者情報提供(全身状態や血液型不適合の有無、白血球抗体の有無など)、(2) 血液センターからの血液製剤の適正使用に関する情報提供、(3) 両者による代替療法検討の必要性、などである。移植医療を支える血液センターとしては、常に医学医療の進歩を注視し、移植施設との情報交換、情報共有に努め、需給予測ならびに需給調整に努力する必要がある。本シンポジウムで血液製剤を供給する側と利用する側の相互理解を深めることができた意義は大きく、今後の血液事業の進展に役立つことを期待したい。

シンポジウム 1

臓器移植における輸血用血液の供給状況と 関東甲信越ブロックにおける需給管理体制

旗持俊洋(日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター)

関東甲信越ブロック内における脳死臓器移植実施施設の大半が大量輸血症例を受け入れる頻度の高い大規模医療機関であり、院内には赤血球と血漿の大量ストックを有し、恒常に血小板のオーダーも多い。また、関東甲信越ブロックは全国の輸血用血液供給量の約36%を占め、血液センターはある程度の大量使用には十分に対応できるだけの在庫を備えている。しかしながら、脳死臓器移植症例の増加により輸血の絶対量の増大や特定の血液型に集中したオーダー等が懸念され、今後の動向に注視する必要がある。

2010年7月の改正臓器移植法施行が輸血用血液の供給に与える影響を把握するため、日本赤十字社血液事業本部は血液センターを通じ移植実施施設に血液の発注および使用状況について情報提供を求めた。対象移植臓器を心臓、肺、肝臓に限定し、平成23年4月から平成24年3月までの1年間調査を行った。

調査期間中に行われた脳死臓器移植件数は106件。その内、輸血用血液の発注量および使用量に関する得られた情報を表1「脳死臓器移植に伴う血液製剤の平均発注量および平均使用量」に示す。な

お、使用量のうち院内在庫の使用については情報を得ておらず、また、調査は移植日から3日間の使用に限定しており、術前術後の血漿交換等調査期間外の輸血は含まれていないため、調査結果が該当する脳死臓器移植にかかる輸血のすべてを示している訳ではない。

集計結果から見える傾向は次のとおりであった。心臓移植においては他の2臓器に比べ症例ごとの使用量の乖離が少ない。肺移植は心臓に比べると症例ごとの使用量の乖離が大きく、血液供給にあたっては症例ごとの情報収集が重要になると思われた。なお、心臓および肺においては、それぞれに極端に使用量の多い症例が1例みられた。肝臓においては、心臓・肺に比べ極端に使用量の多い症例が複数見られる。すべての臓器において血漿・血小板の使用単位数が赤血球よりも多いが、とくに肝臓移植において顕著であった。

脳死臓器移植実施施設の大半は血液使用規模が大きく、臓器移植用に供給された血液が該当症例に使用されず残っても院内転用が可能と考えると、発注量と使用量との差は結果として院内転用され、その分他の症例用として血液センターへ発注する

表1 脳死臓器移植に伴う血液製剤の平均発注量および平均使用量

(単位換算)

移植臓器	発注量	情報提供件数	輸血用血液製剤		
			赤血球	血漿	血小板
心臓	発注量	27件	39.1	57.9	56.5
	使用量	26件	33.7	52.8	54.0
肺	発注量	26件	50.4	49.8	39.2
	使用量	17件	50.9	57.2	42.6
肝臓	発注量	27件	60.7	114.6	66.5
	使用量	26件	50.2	101.8	62.9

※使用量は、移植実施日を含め3日間の使用量としている。

※赤血球は、200mL献血由来を1単位、400mL献血由来を2単位として換算。

※血漿は、FFP-LR-1を1.5単位、FFP-LR-2を3単位、FFP-LR-Apを5単位として計算。

※血小板は、各規格数を単位として換算。

はずであった血液量が減ると考えられる。したがって、脳死臓器移植が血液センターの血液確保体制に影響を及ぼすものは使用量であると考え次の考察を行った。

脳死移植は、待機患者がいるものの血液センターへの発注はほぼ突発的となる。突発的事例に対応するためには、日常の需要に加え臓器移植にも備えることのできる潤沢な在庫を維持する必要があることから、血液センターは適正在庫を設定している（赤血球の適正在庫：平日供給量の約3日分）。関東甲信越ブロック内で移植施設を供給エリアに有する血液センターで、最も少ない赤血球の適正在庫はAB型の90単位である。**表1**の平均使用量から突出した使用例1例を除くと、赤血球の平均使用量が最も多いのは肝臓移植の35.2単位であった。多少の上乗せを考慮し仮にAB型で40単位の需要があったと想定する。AB型の在庫は該当センター単独でみれば44%減少するが、関東甲信越ブロック全体で見れば減少は1.8%となる。減少したAB型赤血球の在庫を該当センター単独で回復させるには、献血バス1稼働当りの献血者数等の平成23年度実績から算出した場合、献血バス5稼働分の追加が必要となる。これを関東甲信越ブロック全体でカバーした場合、平成23年度実績から算出すると、1稼働当り0.5単位分増やせば一日で確保ができる。つまり、広域的な連携の下、スケールメリットを活かすことにより効果的・効率的な対応ができる。

突発的事例には需給調整も有効となる。脳死臓器移植に伴う大量オーダーにより在庫が大きく減少した場合やRhD陰性等の指定のあるオーダーがあった場合でも、航空便・新幹線、高速道路等さまざまな輸送手段を利用し即時的な対応が可能である。

また、潤沢な赤血球在庫を維持するうえでは有効期限別のお在庫管理が重要となる。医療機関へ供給した血液はすべてが直ぐに使用される訳ではないことから、可能な限り残り有効期間の長い製剤を供給するための工夫が必要となる。関東甲信越ブロックではブロック血液センター需給管理部門がブロック内各供給施設の有効期限別在庫を逐次確認し、各供給施設が保有する赤血球の有効期限

をできるだけ合わせるよう在庫を調整して、可能な限り有効期間の残日数が長い血液を届けるよう努めている。

新鮮凍結血漿の供給にも注意が必要となる。移植における血漿使用量の多さは**表1**に示したとおりであり、待機段階での血漿交換も考慮する必要がある。全血献血由来の新鮮凍結血漿は赤血球の採血本数以上に製造することはできず、製品を確保するためには採血開始から調製までの制限時間も存在する。また、安全対策の一環として180日間の貯留保管があり6ヶ月以上先の需要と在庫状況を考慮する必要があることから、自ブロックの需給状況だけでなく全国の在庫状況・確保状況を見て製造調整を図ることが必要となる。

血液の恒常的な安定在庫の維持は的確な需要予測が前提となる。しかし近年、需要の傾向に変動が見られ予測が難しくなっている。赤血球・血小板は平成20年度から22年度まで大きく供給が伸びたが平成23年度には伸長率が鈍化した。逆に血漿は、平成22年度の供給が前年実績と同等となつたが平成23年度は大きく需要を伸ばした。これらを考慮すると、過去実績の傾向に基づく予測に加え、医療機関個々の状況をより具体的に把握する必要があると考える。

血小板は有効期間が短く日々の需要を大きく上回る在庫の保有はできないことから、大量使用の場合は需給調整の活用等スケールメリットをより広範囲に考える必要がある。また、限られたドナーへの献血依頼を基本とするHLA適合血小板など、確保までの所要時間や適合の頻度から急な対応は難しい条件がある場合には、移植の待機段階からの医療機関との情報交換が鍵になると思われる。

以上のことから、脳死臓器移植にかかる血液供給には、スケールメリットを活かした血液センターの対応が有効と考える。また、需要の把握については、どれだけ医療機関の状況を掴めるかが重要であり、症例ごとの情報だけでなく、患者数の増減の要因や季節ごとの手術件数の推移の背景等、輸血部や医師だけでなく医療機関の事務職員等も対象にして、需要の動向にかかる情報の収集を図り、安定的な血液の確保に努めなければならない。

シンポジウム 1

肝臓移植における血液センターと医療機関の連携について

河村朋子(京都府赤十字血液センター)

京都府赤十字血液センター（以下京都センター）管内では、2大学附属病院において肝臓移植が年間約80例実施されている。肝臓移植での輸血用血液の使用状況は血液センターの血液確保に大きく影響する。とくにK大学附属病院（以下K大病院）の移植外科では、重症例、ABO血液型不適合での肝移植が実施されており輸血用血液使用量が多い。そこで、京都府における肝臓移植での輸血療法の情報収集および医療機関との連携について、K大病院へのAB型FFP-LR-Apの供給状況、また複数の不規則抗体保有患者の生体肝移植への対応に関して報告する。

K大病院では、1990年に生体部分肝移植が開始され、2011年2月現在で約1,500例の生体肝移植が実施されている。症例数は日本で最も多く、世界でも有数の肝移植施設となっている。K大病院ではさまざまな工夫により、2006年以降ABO血液型不適合肝臓移植（以下ABO不適合肝移植）の成

績が良好となってきている。

K大病院でのABO不適合肝移植の場合、血液型抗体値を下げるために術前血漿交換が実施され、これにはAB型FFP-LR-Apが使用される。京都センターにおけるAB型FFP-LR-Apの供給状況は、平成23年度下半期から供給量が増加し平成24年4月には361本と平成22年度の月間平均供給本数（87本）の約4倍となった（図1）。このような供給数の増加により京都センターのAB型FFP-LR-Apの在庫は底をつき、FFP-LR2への振り替えや全国から需給調整により受け入れを行う事態が続いた。平成23年度の京都センターにおけるFFP-LR-Apの血液型別供給状況は血液型別比率ではAB型が27%となっている。K大病院においてはAB型が39%と最も多い。京都センターで供給するAB型のFFP-LR-Apのうち83%がK大病院への供給となっており、K大病院でのAB型FFP-LR-Apの使用量が京都府全体の供給量に大

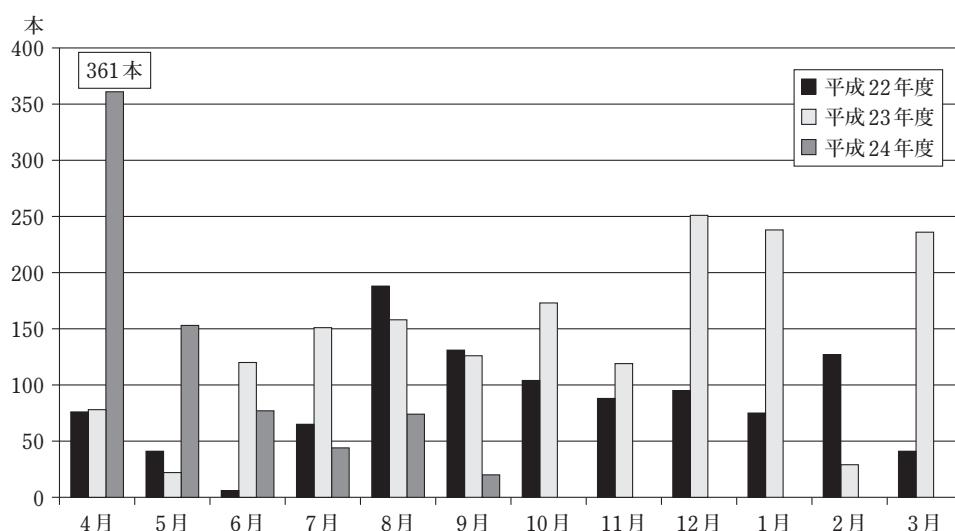


図1 京都府におけるAB型FFP-LR-Apの供給状況(平成22年度～平成24年9月)

きく影響している。ちなみに、平成23年度のK大病院のAB型のFFP-LR-Apの供給本数は全国1位の1,425本であった。K大病院におけるFFPの使用は移植外科が大半をしめており、移植外科での使用状況が京都府の供給に与える影響が大きいことがわかる。京都センターではK大病院から常に肝移植手術情報を情報収集し供給の予測資料としている。また、とくに血漿交換患者については今後の実施予定の聞き取り調査、FFP-LR2への振り替え依頼をするなど連携している。収集した情報は京都センター需給計画委員会への報告も行い献血者確保に反映している。

本年実施された複数の不規則抗体保有患者の生体肝移植では、医療機関と情報交換を行い円滑に血液を供給できた。患者は抗Jr^a、抗E、抗c、抗JK^b、抗S抗体を保有していた。患者の血液型はB型、ドナーはA型でABO不適合肝移植であった。手術実施前に医療機関と京都センター間で、血液製剤の供給について情報交換をした。京都センターからは、赤血球製剤の全国の在庫状況(FRCおよびRCCについて)および供給可能時間を情報提供し、手術当日の必要量、緊急時のJr(a+)の赤血球使用の可能性について情報収集し、その内容については、近畿ブロック血液センター(以下ブロックセンター)に連絡した。手術当日は、ブロックセンター(大阪府)と兵庫製造所で同時に調製することになり3回に分けて16単位を供給することにした。術後も医療機関からは患者さんのHb値、血小板数、血漿交換や透析の実施予定、肝機能等

今後の輸血につながると思われる情報を隨時収集した。京都センターからは、FRC、RCCの全国の在庫情報、FTRCの調製終了予定時刻、供給予定期刻、Hb量などの製剤の情報を提供した。総輸血量は表1のとおりで、大量の輸血用血液が使用されたが、赤血球製剤はすべて抗原陰性血で供給することができた。また、10回の血漿交換が実施された。京都センターは平成24年3月から製造部門が集約され、輸血用血液製剤はブロックセンターでの製造となったためブロックセンターとの連携も重要であり、医療機関からの患者情報は直ちにブロックセンターへ連絡、ブロックセンターの情報も医療機関へ提供した。医療機関との京都センターの窓口は供給課、または学術・品質情報課が、ブロックセンターでは需給管理課が京都センターからの情報の窓口となった。また、需給管理課から献血推進部門への連絡で、全国のドナーの呼び出しの対応をしていただき、円滑な供給が可能であった。

AB型FFP-LR-Apの使用量は全国的に増加している。平成24年4月の診療報酬改定でABO不適合肝移植の血漿交換が保険適応となり、さらに使用量は増加する可能性があると考えられる。

血液製剤の円滑な供給を行ううえで、地域センター学術担当者、供給課が窓口となって医療機関から詳細な情報を収集し、ブロックセンターに提供し、連携していくことが重要と考えられた。

そのためには医療機関と日頃から良好な関係を構築していくことが最も重要であると考えられた。

表1 複数の不規則抗体保有患者における輸血製剤

輸血製剤	B型	O型	AB型	本数	単位数
Ir-FTRC-LR2	6	20		26	52
Ir-RCC-LR2	6	7		13	26
Ir-RCC-LR1	1			1	1
RCC-LR2	1			1	2
Ir-WRC-LR2		1		1	2
計	14	28		42	83
FFP-LR-Ap			80	80	400
FFP-LR2			98	98	196
計			178	178	596
Ir-PC-LR10			5	5	50
Ir-PC-LR15			1	1	15
Ir-PC-LR20			1	1	20
計			7	7	85

謝辞：今回の発表にあたりご協力、ご指導いただきました京都大学肝胆膵・移植外科上本伸二教授、藤本康弘先生、川口道也先生、同大学医学部附属病院輸血細胞治療部の前川

平教授、平位秀世先生、万木紀美子先生、京都府赤十字血液センターの辻肇所長に心より感謝申し上げます。

シンポジウム1

移植に必要なAB型の血漿・血小板製剤の需給動向について

永澤雅秀(日本赤十字社近畿ブロック血液センター)

はじめに

近畿ブロック血液センター管内では、平成23年7月以降AB型の新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血(以下、FFP-LR-Apと略す)の供給量が大きく伸びたため、近畿ブロック管内の在庫で賄うことができず、他ブロックからの受け入れおよび400mL採血由来のFFP-LR-2の代替供給で対応する事態が発生した。この供給量の増加に対応するためFFP-LR-Apの増産を図るも、AB型の血小板製剤の需要も多いため、困難な状況にある。本シンポジウムでは、AB型の血漿・血小板製剤の需要が増加する要因である、造血細胞移植、生体腎移植、生体肝移植におけるABO血液型不適合移植の現状と、AB型の血漿・血小板製剤の需給動向、血液センターの対策を報告する。

造血細胞移植における

ABO血液型不適合移植について

日本造血細胞移植学会のホームページの移植件数の集計によると、年々増加の傾向にあり2010年では4,813件であった。造血細胞移植はHLA型が優先されるためかなりの割合でABO血液型不適合移植が行われていると推測される。ABO血液型不適合移植が行われた場合の輸血療法については、血液製剤の使用指針に詳細に記載されておりAB型の血小板製剤が適応となるのは、3割程度と推測されるが実態は不明であった。そこで、造血細胞移植学会データセンターに依頼したところ、同種造血細胞移植のドナーと患者の血液型データを提供して頂けたこととなった。このデータを解析したところ、2010年では同種造血細胞移植は3,229件行われており、778件(24.1%)がAB型の血小板製剤が適応となる移植であった。したがって造血細胞移植が行われている医療機関ではAB型の血小板製剤が他の血液型に比べて多く使用されていると推測されたため、近畿ブロック内の医療機関ごとに型別の供給本数を調査(2012年4月)

～7月供給分)しAB型の占める比率を求めた。その結果、造血細胞移植が行われていない医療機関の供給本数の合計でAB型の占める比率が11.1%であったのに対し、造血細胞移植が行われている医療機関では14.7%と非常に高い比率であった。なお、全医療機関の合計では、AB型の占める比率は12.9%であった。

腎移植および肝移植における

ABO血液型不適合移植について

腎移植 2010年では脳死下献腎移植は62例¹⁾、心停止下献腎移植は146例¹⁾、生体腎移植は1,276例¹⁾と、日本においては生体腎移植の割合が多い。生体腎移植は親子間または夫婦間で行われることが多く、その際ABO血液型不適合移植となる場合がある。ABO血液型不適合移植は、移植前後の血漿交換等によりその成績が向上しており、1994年からは術前4回、術後2回の血漿交換が保険適応となっている。ABO血液型不適合移植の割合は、日本ABO血液型不適合移植研究会の調査によるところ、2010年では22%²⁾であった。

肝移植 2010年では脳死下肝移植は30例³⁾、生体肝移植は443例³⁾であり、腎移植と同様ABO血液型不適合移植が発生している。日本肝移植研究会の報告によると、2010年では13.1%³⁾がABO血液型不適合移植であった。肝移植の場合も移植成績が向上した結果2012年4月から、血漿交換が保険適応となっている。

FFP-LR-Apの使用状況 上述のことから腎・肝移植が行われている医療機関ではAB型のFFP-LR-Apの使用が他の血液型より多いと推測されたため、近畿ブロック内の医療機関ごとに型別の供給本数を調査(2012年4月～7月)した。その結果、生体腎・肝移植が行われていない医療機関の供給本数の合計でAB型の占める比率が7.9%であったのに対し、生体腎・肝移植が行われている医療機関では28.2%と非常に高い比率であった。なお、

全医療機関の合計では、AB型の占める比率は19.4%であった。ABO血液型不適合移植研究会では、ABO血液型不適合移植が行われた患者は、終生AB型を使用すべきのガイドラインが検討されている⁴⁾。

近畿ブロックの血漿・血小板製剤の需要予測

血漿製剤の需要予測 近畿ブロックの2004年からのAB型のFFP-LR-Apの供給本数を調べたところ、2010年までは3,500本前後(AB型の比率:約13%)で推移したが、2011年の供給本数は4,800本(AB型の比率:約17%)となった。2012年1月以降バラツキはあるものの、月あたりの供給本数が7月で700本を超えるなど多く推移していることから、年間4,500本以上の需要が見込まれ、AB型の占める割合は15~17%になると予測される。

血小板製剤の需要予測 近畿ブロックの2004年からのAB型の血小板製剤の供給単位数を調べたところ、漸増傾向にあり2011年の供給単位数は17万単位(AB型の比率:約13%)となった。2012年1月以降月あたりの供給単位数が1.6万単位を超えることが多くなっていることから、年間19万単位の需要が見込まれ、AB型の占める割合は13%を超えると予測される。

血液センターの対策

献血率の試算 血漿製剤・血小板製剤とも供給

本数に占めるAB型の比率が15%になった場合、献血率は他の血液型の何倍必要になるのかを求めるため以下のとおり試算を行った。

全供給本数:S、献血可能人口:P、合格率:H、AB型以外の献血率:Y、AB型の献血率:Xとし、血液型分布 A:O:B:AB = 4:3:2:1と仮定した。

計算式

$$\text{AB型以外} : S \times 0.85 = P \times H \times 0.9 \times Y$$

$$Y = 0.94S/PH$$

$$\text{AB型} : S \times 0.15 = P \times H \times 0.1 \times X$$

$$X = 1.5S/PH$$

$$\therefore X \div Y = 1.5 \div 0.94 \doteq 1.60$$

その結果、15%までAB型の供給比率が上がると、AB型の献血率は他の血液型の1.60倍必要になり、その確保が容易でないことが推察された。

確保対策 近畿ブロックセンターでは大阪センターと相談のうえ、AB型の登録者に図1に示した依頼ハガキを送付し、ご理解とご協力を願いました。献血者に移植医療に血液が多く使用されていることを理解していただくことは、より多くの献血につながり有効と考える。また、新規Eメール会員、成分献血登録者の確保も急がれ、将来の確保に向けては若年層への啓発活動も行って行く必要がある。

適正使用のお願い ABO血液型不適合臓器移植では新鮮凍結血漿・血小板濃厚液は、過誤防止の



図1 AB型の献血者への依頼ハガキ

ため、AB型に統一している場合が多い⁴⁾。医療機関のとくに移植に携わる医師に対しては、意見交換会を開くなどして、適正使用をお願いする必要がある。

洗浄血小板の代替使用 抗A、抗B抗体を含まない血小板製剤ということであれば、製造承認はなされていないが、洗浄血小板はどの血液型であってもAB型の血小板製剤と同等である。さらにO型の洗浄血小板であれば、より効果が高いのではないかと推察される上に、O型の血漿・血小板製剤の需要は30%未満であるため確保は比較的容易である。したがって洗浄血小板の代替使用を医

療機関に対して提言できるのではないかと考える。

おわりに

献血と供給の際の血液型のバランスは重要である。移植医療においては、献血者の確保が最も困難なAB型の血漿・血小板製剤の需要が多く、血液型のバランスが崩れている。少子高齢化により、年々献血の確保が困難になってきているが、その影響は、確保の困難な血液型に先に現れる。AB型の血漿・血小板製剤の確保対策は、将来の血液不足の対策に通じると考える。

文 献

- 1) 福島教偉：移植法改正後の臓器提供の現状、臓器移植ファクトブック2011, 25-26, 2012
- 2) 斎藤和英・高橋公太：日本におけるABO血液型不適合腎移植の統計2011、ABO血液型不適合移植の新戦略—2012—(高橋公太, 田中紘一編), 3-15, 版数1, 日本医学館, 東京都, 2012
- 3) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告, 移植, 46(6) : 524-536, 2012
- 4) 斎藤和英・高橋公太：ABO血液型不適合臓器移植患者に対する輸血ガイドライン, ABO血液型不適合移植の新戦略—2012—(高橋公太, 田中紘一編), 70-74, 版数1, 日本医学館, 東京都, 2012

シンポジウム 1

肝臓移植における血液製剤の需要と供給

嶋村 剛(北海道大学病院臓器移植医療部)

はじめに

肝移植は1963年米国においてStarzlによって始められた。その後の免疫抑制剤や臓器保存液の開発、手術手技の工夫により、現在、急性・慢性肝不全や代謝性肝疾患の根治的治療として確立している。大きく脳死肝移植と生体肝移植に分類されるが、わが国では年間約500例の生体肝移植が実施され、総数は6,000例を超えた(全世界の約半数に相当)。一方、脳死肝移植は2010年7月の臓器移植法改正後、年間約50例まで増加している。

脳死・生体移植に拘わらず、肝移植手術では術前・術中・術後のすべてにおいて大量の輸血・血液製剤を要し、これなしには成就できない手術となっている。

1. 肝移植の現状

わが国の2010年末までの肝移植実施例の検討¹⁾では、生体肝移植の総数は6,097例で、うち18歳

以上の成人例が3,873例を占めている。脳死肝移植は98例(うち82例は成人例)に対して実施されており、肝移植総数は6,195例(うち成人例が3,955例)である(図1)。生体肝移植全体の5年生存率は76.9%、10年生存率は72.4%となっており、脳死肝移植の76.0%、68.5%と同等である。生体肝移植における成人・小児の比較では、小児の5年生存率85.4%、10年生存率82.8%に対し、成人では各々71.9%と65.5%となっており、小児例での成績が有意に良好である。

2. 肝移植手術における術前管理と輸血(表1)

2.1 肝不全に対する対応：急性肝不全(劇症肝不全)では、発症時より内科的救命を意図すると共に、肝移植に対する準備が必要となる。解毒機能の補填を目的とした血漿交換や各種の血液浄化療法とともに、大量の血液凝固因子の補充や血漿交換が出血傾向を是正する目的で実施される。さら

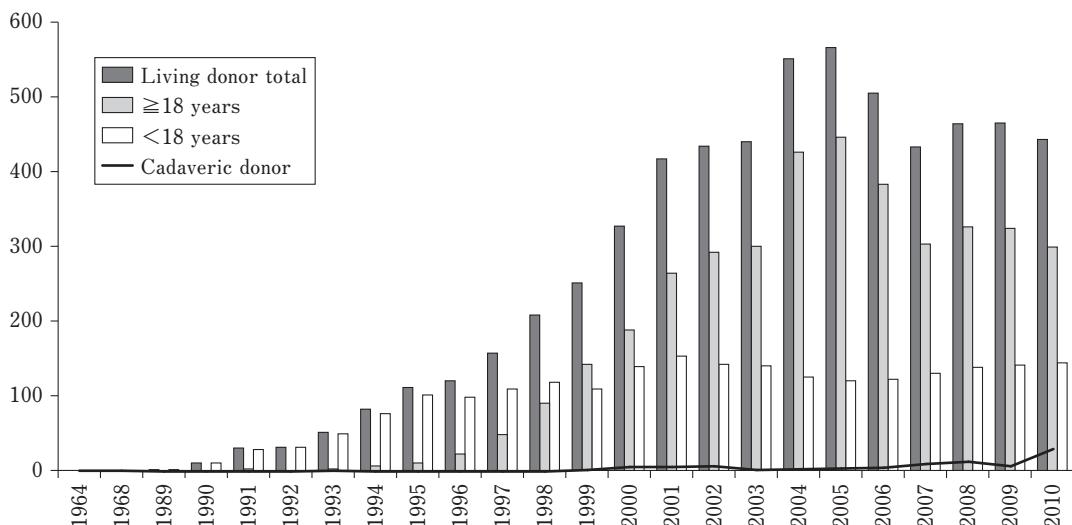


図1 わが国における肝移植数の推移

表1 肝移植手術における術前管理と輸血

急性肝不全例
肝産生能補助
肝解毒能補助(脳症起因物質の除去・代謝負荷の軽減)
慢性肝不全例
肝産生能補助
肝解毒能補助(代謝負荷の軽減、ときに意識障害に対して)
免疫制御
ABO 不適合移植(抗A・抗B凝集素価)
抗ドナー抗体陽性(クロスマッチ、フローサイトメトリー、Luminex法)
治療の Modality
FFP補充、血小板輸血
Plasma Exchange (PEx)
γグロブリン大量療法
Double Filtration Plasma Pheresis (DFPP)
Hemodiafiltration (HDF)

に血小板減少が起きると大量の血小板輸血も必要となる。慢性肝不全では肝機能の低下は継続的に進行性に起こるが、病期の最終段階では急激に悪化することが多い。移植実施施設への紹介がこの時期にあたると、急性肝不全と同様、術前にレシピエントのコンディショニングを実施しなければならない。

2.2 免疫制御：肝移植では他の臓器に比べ、抗体に関連する拒絶反応は少ないとされてきた。しかし、近年無視できないものとして注目されている。従来よりリンパ球クロスマッチやフローサイトメトリーにより既存抗体の有無がチェックされてきたが、近年Luminex法によるドナー特異的抗体(DSA：Donor Specific Antibody)の測定が可能となり、ドナーのHLA抗原との関連から詳細に検討され始めている²⁾。現状では、クロスマッチ(強陽性例やDSA陽性例)に対して術前に抗体価を下げる目的で血漿交換やdouble filtration plasma pheresis (DFPP) が実施されるが、γグロブリン大量投与が選択されることもある。

ドナー不足の一解決策としてABO不適合生体肝移植が国内の限られた施設で実施されている³⁾。2010年末までに全国で640例に実施され、このうち成人が347例と半数以上を占めている。術前に抗A・抗B凝集素のタイマーを下げることが予後改善のために不可欠で、AB型のFFPを用いて繰

り返し血漿交換が実施されると同時に、抗CD20抗体であるリツキサンが用いられている。

3. 肝移植手術と輸血

3.1 肝移植手術の特殊性：肝移植手術は腹部手術の中では最も難易度の高い手術に分類される。その理由として、肝機能障害に伴う出血傾向、門脈圧の上昇とそれに起因した側副血行路の発達、過去に手術歴のある症例では高度な瘢痕が挙げられる。手術は長時間におよび、大きな血管の損傷による出血よりはむしろ小さな出血の蓄積や希釈性凝固障害(いわゆるウージング)から出血量が増大しやすい。症例によっては100～200ccの出血で容易に凝固能の破たんを来たし、短時間に大量の血液製剤投与が必要になることがある。

3.2 術中出血に対する対応：術中は頻回の採血に基づき、血小板やFFPの補充がなされる。しかし、少量の出血で容易に凝固能が破たんするため、より迅速なモニタリングが必要になる。Thromboelastogram (TEG) や近年開発されたプロトロンビン時間の簡易測定器であるコアグチェックが頻用される。しかし、これらのデータに先立ち手術野で少しでもウージングの徵候が現れた際には、術者から麻酔医に各種血液製剤の投与を依頼することが多い。最近、希釈性凝固障害の原因として血中フィブリノーゲン量の低下が注目され、

大量FFP投与に替わりフィブリノーゲン製剤の投与が選択されることもある⁴⁾。一日も早い保険適応が待たれる。

当院での成人の平均出血量は8,812ccであり、これに対し赤血球製剤4,372cc、FFP製剤3,601cc、血小板657ccが投与された。小児の平均出血量は1,439ccであり、赤血球製剤793cc、FFP 662cc、血小板123ccが輸血された。症例によりその変動が極めて大きいため、成人・小児で出血量をヒストグラムで検討すると、成人では41%が5,000cc以下、73%が10,000cc以下の出血量であり、小児では67%が1,000cc以下であることが分かる(図2)。このため、成人例では赤血球製剤を40単位、FFP製剤を60単位、血小板製剤を60単位オーダーすることを標準としている。小児レシピエントでは成人を60キロと想定し、その体重から各種血液製剤のオーダー量を決定している。もちろん、術中に不足する場合は適宜追加のオーダーがなされる。脳死肝移植自験例では生体肝移植に比べ出

血量が多い。生体肝移植のチャンスがなく肝不全がより進行した段階で移植手術に至ったものや、再移植例が多いことが原因である。臓器提供が増加し適時に実施されれば、生体肝移植とほぼ同等のレベルまで低下するであろう。

4. 肝移植手術における術後管理と輸血(表2)

4.1 肝不全：移植肝の十分な機能発現まで生体のホメオスタシスを維持するために解毒・合成能の補助が必要となる。生体肝移植で移植したグラフトが小さい場合は、大量腹水の漏出から低蛋白血症や肝臓での凝固因子産生低下が生じ、連日のFFP製剤の補充が必要となることがある(過小グラフト症候群)。脳死肝移植では移植したグラフトが十分に機能しなかったり(PNF: primary non-function graft)，機能の発現までに時間を要する(delayed function graft)ことがあり、この場合も各種の血液製剤投与が必要となる。

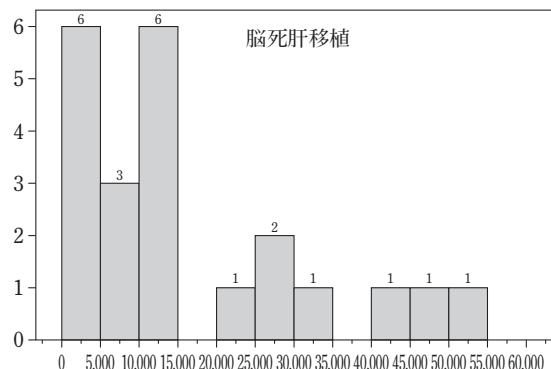
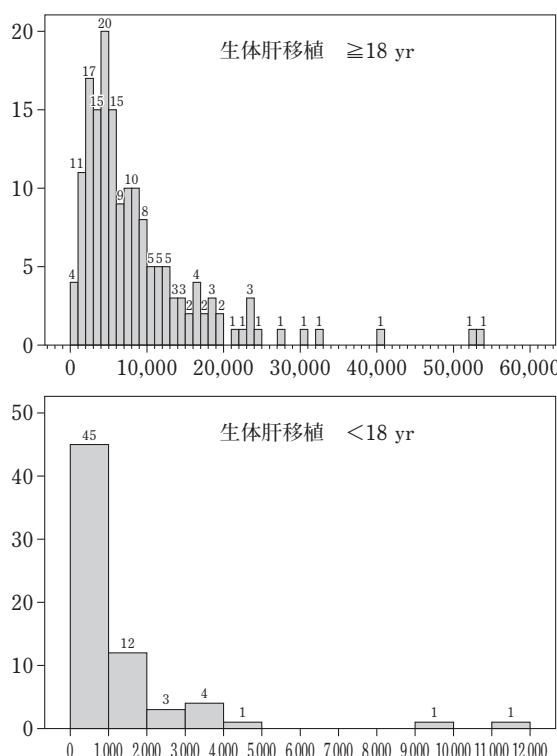


図2 当院における肝移植手術時の血液製剤投与量(投与量別、成人・小児)

表2 肝移植手術における術後管理と輸血

急性・慢性肝不全
肝産生能補助・肝解毒能補助(代謝負荷の軽減、ときに意識障害に対して)
グラフト機能不全
過小グラフト症候群 primary non-function graft, delayed function graft
免疫制御
ABO 不適合移植(抗A・抗B凝集素価) 液性(抗体関連)拒絶(クロスマッチ、フローサイトメトリー、Luminex法) Thrombotic Microangiopathy
感染制御
HCV再発予防・再発後治療
治療のModality
FFP補充、血小板輸血 Plasma Exchange (PEx) γ グロブリン大量療法 Double Filtration Plasma Pheresis (DFPP) Hemodiafiltration (HDF)

4. 2 免疫制御：液性(抗体関連)拒絶やABO不適合例において血漿交換が選択される。肝移植における液性拒絶の組織学的診断法はいまだ確立していないが、抗A・抗B凝集素タイマー、リンパ球クロスマッチ・フローサイトメトリー・DSA検査結果から抗体関連拒絶が疑われた場合に、血漿交換や γ グロブリン大量療法が実施される。また、早期の移植肝の機能廃絶につながるthrombotic microangiopathyに対しては頻回の血漿交換が唯一の治療法となる。

4. 3 感染制御：感染制御の目的で血漿交換やDFPPが実施されることがある。移植後の再発が

問題となるC型肝炎症例が典型例である。DFPP実施時もフィブリノーゲン量の低下に対してFFPが補充される。

5. おわりに

生体・脳死肝移植にかかわらず、術前・術中・術後を通して大量の血液製剤が必要である。生体肝移植の多くは予定手術としてスケジュールされるが、AB不適合移植などの新しい手法が開発されたこと、脳死肝移植では常に臨時手術となり、今後その数の増加が予想されることから、いま以上に血液製剤の必要量に対する情報の共有と安定供給が必要となる。

文 献

- 1) 日本肝移植研究会(2011)：肝移植症例登録報告
移植46: 524-536
- 2) Taner T, Gandhi MJ, Sanderson SO, Poterucha CR, De Goey SR, Stegall MD, Heimbach JK. (2012): Prevalence, course and impact of HLA donor-specific antibodies in liver transplantation in the first year. Am J Transplant. 12: 1504-10
- 3) Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Fukushima M, Shimazu M. (2008): Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. Hepatology. 47: 143-52
- 4) 山本晃士、菊地良介、花卉慶子、成田友美、加藤千秋、柴山修司、中村太郎、藤本康弘木内哲也、高松純樹(2008)：肝臓移植手術における輸血量減少に貢献した凝固学的治療
Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, 54: 619-624

シンポジウム 1

臓器移植 —現状と今後の展開—

永野浩昭(大阪大学附属病院消化器外科・移植医療部)

2008年5月「イスタンブル宣言」などの国際的事情により、2009年7月に臓器移植法改正案が成立し、翌2010年7月からの施行後、現在までに約2年が経過した。この間の脳死臓器移植症例数はたしかに増加したが、①国際的にみた提供者不足、②提供者不足による長期待機時間、③移植実施施設における移植外科医の現象と労働環境整備、などの諸問題を依然として包括している。

これらの現状をふまえて、本シンポジウムにおいては、本邦および大阪大学附属病院での臓器移植医療の現状、提供者不足およびドナーアクション、さらには拠点化などについて概説する。

1. 本邦および大阪大学附属病院での臓器移植医療の現状

本邦での臓器脳死移植については、臓器移植する場合に限り、脳死を「人の死」と位置付けた旧臓器移植法(1997年6月に議員立法により成立、同10月より施行)にもとづいて施行してきた。旧法においては、臓器を提供する際には、本人が生前に書面で意思表示するとともに家族の同意が必要であるとともに、提供年齢は15歳以上としている。この旧臓器移植法の法のもと、国内では過去81例の脳死移植が行われた。しかし、世界保健機関(WHO)の海外移植規制の動きなどを受け、脳死を「人の死」とすることを前提に、臓器提供年齢を撤廃した改正案が可決された。このことより、2010年7月17日からは、本人の臓器提供の意思が不明な場合にも、家族の承諾があれば臓器提供

が可能となり、15歳未満の者からの脳死下での臓器提供も可能になり、本邦での臓器移植医療は、以前に比してその提供者数はやや増加傾向にある〔参照：日本臓器移植ネットワーク(<http://www.jotnow.or.jp/index.html>)資料〕。

大阪大学附属病院(以下、当院)でも同様に、移植症例数は増加した。当院は、全臓器(心、肺、肝、腎、小腸)脳死臓器移植認定施設であるとともに、高度救命救急センターを併設し、脳死下臓器提供施設でもある。早くから移植医療に取り組んでおり、当院での移植件数と全国における症例数の比率について示す(表1)。本邦での17%が当院で施行されていることより、臓器移植医療の中核病院の一つである。

2. 提供者不足・ドナーアクション

さて、臓器移植法の改正により、たしかに本邦での臓器提供数は増加したが、諸外国に比べると世界の中で最も少ない。アメリカでは約6,000人、また隣国の韓国では約400人の脳死下の肝移植が1年間で施行されているにもかかわらず、本邦では、改正脳死法施行後約40例程度である。このことより、待機時間は非常に長く、たとえば肝移植の場合、1年以上待機している症例が170例(55%)、2年以上待機している症例が108例(35%)と、3割以上の患者さんが2年以上登録から移植までの期間待機していることになる〔参照：日本臓器移植ネットワーク(<http://www.jotnow.or.jp/index.html>)資料〕。したがって、これからの臓器移植医

表1

	心*	肺	肝	腎**	小腸	総計
阪大病院	37	23	13	23	0	96
全国	133	137	153	127	12	562
阪大比率	27.8	16.7	8.4	18.1	0	17.0

*心肺同時を含む、**腎臍同時を含む

療のさらなる発展のためには、提供者不足解消のためのドナーアクションプログラムは、重要なと/or。

3. 臓器移植医療の均点化

さらに、今後、臓器移植医療発展のためには、各地域別での拠点化病院の設立ということも視野にいれる必要がある。臓器移植医療推進のために、各臓器移植担当診療科間の相互連携やコーディネーターシステムの構築が、重要になる。この診療科相互の関係やコーディネーターシステムの構築(図1)は、臓器を超えて共有の課題である。たとえば、単一臓器だけの移植施設においては、これらのシステム構築が不十分になる可能性が高いため、理想の移植医療システム構築のためには重要な課題である。

ただ、この拠点化については、移植施設側の問題の解決も重要になる。現在、脳死移植認定施設は、全国に多数あるが、これらの施設は、臓器移植のみを施行しているわけではない。たとえば、肝臓移植・膵臓移植認定施設の当科(大阪大学附属病院消化器外科)を例に挙げると、肝移植・膵移植医療に従事するのは、上部消化管、下部消化管配属をのぞく、肝胆膵・移植グループに所属する消化器

外科医(教官: 7名と医員: 5名)である。他の脳死肝移植認定施設同様、通常は、肝胆膵外科学会高度技能医修練施設(日本肝胆膵外科学会 <http://www.jshbps.jp/>)として、肝胆膵外科手術を、年間約200例施行している。その中で、脳死提供者が発生すると摘出チームを招集し、提供施設に向かう。準備時間が、数時間のことでも少くないため、人員確保に難渋することもある。この点からも、地域での拠点化施設を指定し、診療連携を推進する必要性がある。

4. さいごに

脳死臓器移植のように高度に複雑化された医療環境の中では、関係者それぞれの知識と専門性を生かした「チーム医療」が不可欠で、外科医の専門性を高め良好な就労環境で「移植医療」を展開することが重要である。日本外科学会は、「医師に対する過重な負担を軽減するため、医師数の増加を図るとともに、コメディカルや医療事務等の充実により医師が本来業務に専念できるような体制を構築すべきである。」との提言¹⁾を行った。脳死臓器移植においても、医療のあるべき姿を考え、その構築に向けた取り組みを始めなければならない。

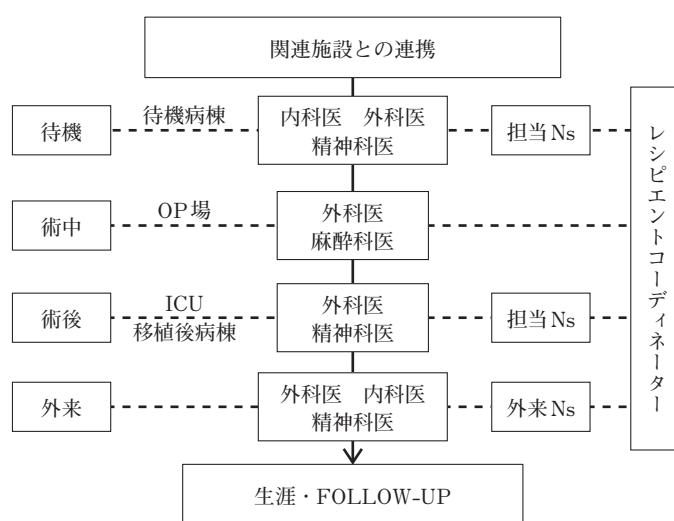


図1

文 献

- 1) Monden M. Changing society, evolving surgery.
Surg Today. 38 (3) ; 195-205: 2008.