

図7-a レシピエント原疾患別 (生体腎)

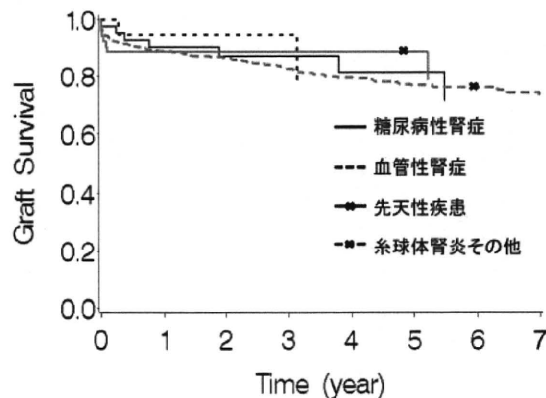


図7-b レシピエント原疾患別 (献腎)

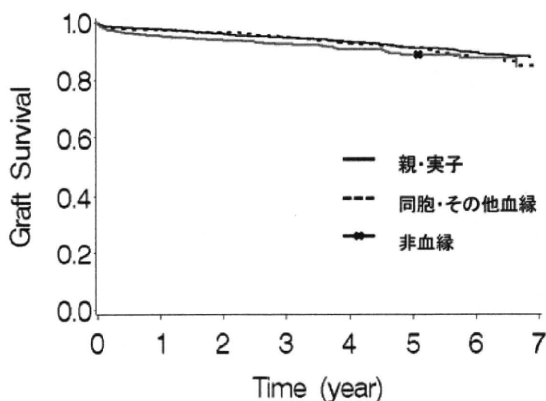


図8 ドナーとレシピエントの関係別 (生体腎)

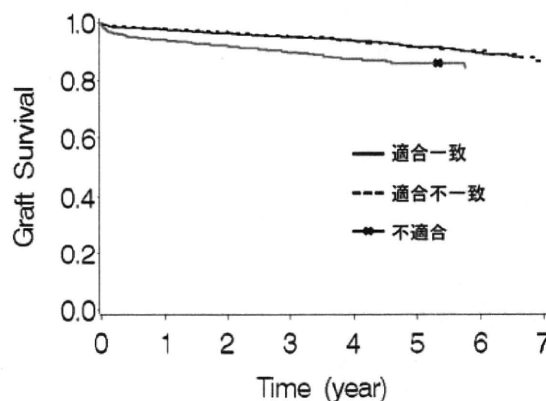


図9 ABO 適合別 (生体腎)

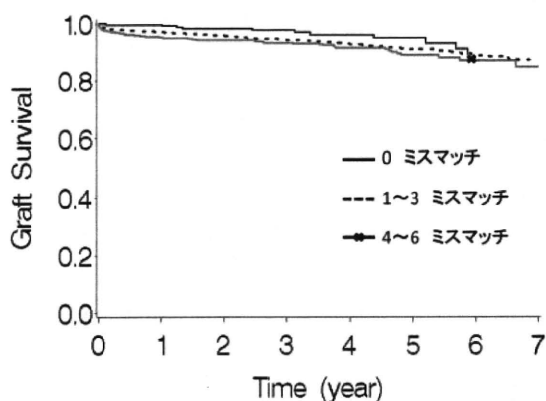


図10-a HLA ミスマッチ数別 (生体腎)

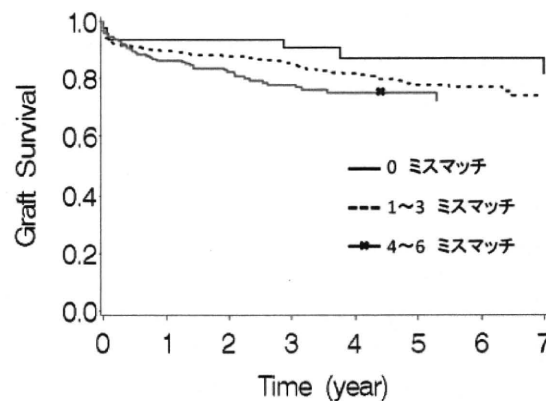


図10-b HLA ミスマッチ数別 (献腎)

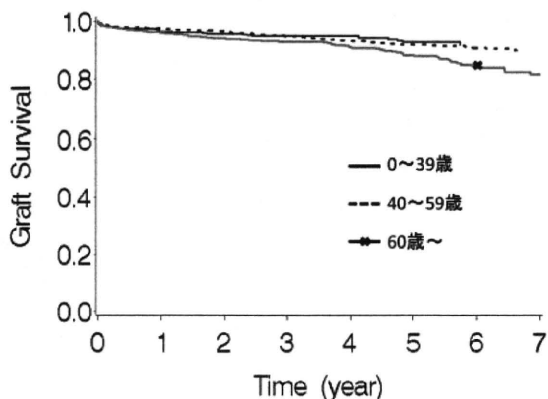


図 11-a ドナー年齢別 (生体腎)

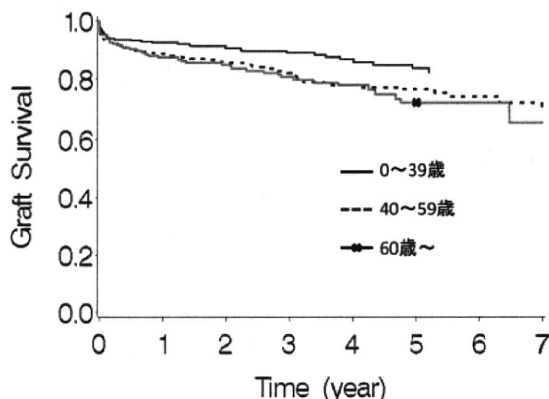


図 11-b ドナー年齢別 (献腎)

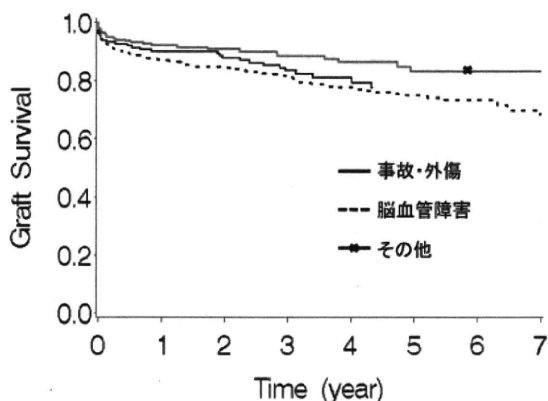


図 12 ドナー死因別 (献腎)

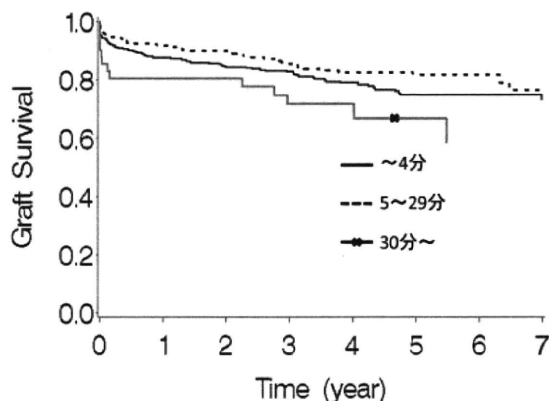


図 13 温阻血時間別 (献腎)

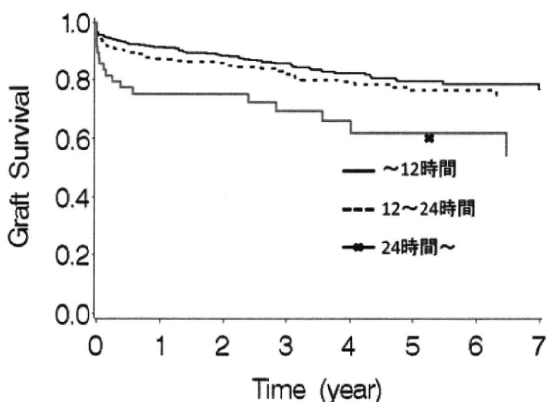


図 14 全阻血時間別 (献腎)

ピエント性別・レシピエント年齢・ドナー年齢・HLA ミスマッチ数・温阻血時間・全阻血時間とした。各因子について、リスク比が1.00であるカテゴリを基準カテゴリとして推定を行った。生体腎では、レシピエント年齢が40歳以上で有意にリスクが高くなり、特に60歳以上では20~39歳の3倍以上のリスクであった。またドナー年齢では60歳以上でリスクが高くなっていた。献腎ではドナー年齢が40歳以上であること、温阻血時間が30分以上、全阻血時間が24時間以上であることが有意なリスクファクターとなっていた。HLA ミスマッチ数では有意ではないものの、ミスマッチ数が増えるにつれてリスク比は高くなっていた。

表 11 多変量解析によるリスク比の推定

【生体腎】	リスク比	[95% 信頼区間]	P 値
レシピエント性別			
男性	1.27	[0.99, 1.61]	0.056
女性	1.00		
レシピエント年齢			
0～19 歳	1.32	[0.88, 1.99]	0.183
20～39 歳	1.00		
40～59 歳	1.49	[1.13, 1.96]	0.005
60 歳以上	3.12	[2.11, 4.60]	<0.0001
ドナー年齢			
0～39 歳	1.00		
40～59 歳	0.996	[0.67, 1.48]	0.985
60 歳以上	1.51	[0.998, 2.28]	0.051
レシピエント原疾患			
糖尿病性腎症	1.27	[0.89, 1.82]	0.184
その他	1.00		
HLA ミスマッチ数			
0 ミスマッチ	1.00		
1, 2, 3 ミスマッチ	1.77	[0.96, 3.26]	0.067
4, 5, 6 ミスマッチ	1.75	[0.92, 3.33]	0.089

【献腎】	リスク比	[95% 信頼区間]	P 値
レシピエント性別			
男性	1.28	[0.90, 1.81]	0.175
女性	1.00		
レシピエント年齢			
0～19 歳	1.46	[0.60, 3.53]	0.406
20～39 歳	1.00		
40～59 歳	1.73	[0.97, 3.07]	0.064
60 歳以上	1.95	[0.94, 4.03]	0.071
ドナー年齢			
0～39 歳	1.00		
40～59 歳	1.67	[1.11, 2.52]	0.015
60 歳以上	1.69	[1.06, 2.67]	0.026
HLA ミスマッチ数			
0 ミスマッチ	1.00		
1, 2, 3 ミスマッチ	1.62	[0.71, 3.72]	0.256
4, 5, 6 ミスマッチ	2.20	[0.93, 5.20]	0.073
温阻血時間			
30 分未満	1.00		
30 分以上	1.80	[1.01, 3.20]	0.045
全阻血時間			
12 時間未満	1.00		
12 時間以上 24 時間未満	1.13	[0.80, 1.58]	0.494
24 時間以上	2.18	[1.26, 3.76]	0.005

IV. おわりに

多くの関係者の方々のご協力により、2009年に実施した腎移植レシピエント経過追跡調査の報告をまとめることができた。この報告の作成にあたり、データ収集、集計にご尽力をいただいたNPO法人日本臨床研究支援ユニットのスタッフ諸氏に深謝するとともに、これからも引き続き資料のご提供をいただく腎移植関係者各位に感謝し、今後のご理解とご協力を切にお願いする次第である。

文責：日本臨床腎移植学会，日本移植学会，
日本臨床腎移植学会登録委員会
大阪大学先端移植基盤医療学講座 高原史郎(委員長)
国立病院機構水戸医療センター移植外科 湯沢賢治
自治医科大学腎泌尿器外科学講座 八木澤 隆
自治医科大学情報センター・医学情報学 三重野牧子

文 献

- 1) 日本臨床腎移植学会，日本移植学会．腎移植臨床登録集計（2007）-3；2006年経過追跡調査．移植2007；42：545-557.

報告

肝移植症例登録報告

日本肝移植研究会

Liver Transplantation in Japan —Registry by the Japanese Liver Transplantation Society—

The Japanese Liver Transplantation Society

【Summary】

As of December 31, 2009, a total of 5721 liver transplants have been performed in 63 institutions in Japan. There were 5653 living-donor transplants and 68 cadaveric transplants (65 from heart-beating donor and 3 from non-heart-beating donor). Although the number of living-donor transplants has increased progressively every year since their inception in 1989, reaching 566 in 2005, the annual total decreased to 505 in 2006 and to 433 in 2007, then increased to 464 in 2008, and was also 464 in 2009. The most frequent indication was cholestatic disease, followed by neoplastic disease. As for the graft liver in living-donor cases, the proportion of right lobe graft has been increasing. Patient survival following transplantation from heart-beating donor (1 year, 83.1%; 3 year, 81.5%; 5 year, 78.9%; 10 year, 70.1%) was similar to that from living-donor (1 year, 83.2%; 3 year, 79.0%; 5 year, 76.6%; 10 year, 72.4%; 15 year, 68.3%; 20 year, 67.1%). Graft survival was very much the same as patient survival. Although the survival of ABO-incompatible transplantation was significantly worse than ABO-identical or-compatible cases, especially in adults, new strategies have been improving survival.

Keywords: Japanese Liver Transplantation Society, registry, cadaveric liver transplantation, living-donor liver transplantation, prognosis

I. はじめに

日本肝移植研究会は、1992年より肝移植症例の登録を開始し、1998年、2000年、そして2002年以降は毎年集計結果を誌上報告してきた¹⁻¹⁰⁾。今回2009年末までの肝移植症例の集計を終了したので、その結果を報告する。なお、2002年以降の報告³⁻¹⁰⁾と同様、本邦で行われた肝移植のみについての報告である。

II. 対象と方法

初期にはレシピエント・ドナー合わせて25項目からなる登録用紙を年1回各施設に送付・回収する方法により登録業務を行ってきたが、よりリアルタイムでの移植症例の把握を目指し、2001年に登録法の改定を行った。すなわちレシピエント情報9項目のみよりなる一次登録用紙(「肝移植実施報告用紙」)をあらかじめ各移植施設に配布しておき、移植当日または翌日にこれに記入し事務局宛 FAX していただくこととし

た。このデータをもとに、年1回各施設に二次登録/予後調査用紙を送付・回収することにより、レシピエントおよびドナーについて残りの16項目のデータの追加を行った。なお、今後は登録のweb化と同時に登録項目の大幅な拡充を行う予定である。

今回の集計対象は2009年末までに本邦で施行された肝移植である。旧登録用紙を用いて登録された1998年3月末までの肝移植と、新一次登録用紙を用いて2010年10月30日までに登録された肝移植のうち移植日が2009年末までのものを対象とした。

累積生存率はKaplan-Meier法で算出し、有意差の検定はlogrank testで行った。

<協力施設：63施設>

愛知医科大学2, 岩手医科大学17, 愛媛大学35, 大阪医科大学33, 大阪市立大学21, 大阪大学152(9), 岡山大学236, 鹿児島大学1, 神奈川県立こども医療センター55, 金沢医科大学28, 金沢大学60, 関西医科大学28, 北里大学8, 九州大学350(3), 京都大学

1,437 (17), 京都府立医科大学 58, 熊本大学 262, 群馬大学 52, 慶應義塾大学 158, 神戸市立中央市民病院 36, 神戸大学 52, 国立成育医療センター 113, 国立病院岡山医療センター 6, 国立病院水戸医療センター 1, 相模原協同病院 2, 自治医科大学 168, 島根大学 1, 順天堂大学 46, 昭和大学 1, 信州大学 280 (7), 千葉大学 27 (2), 筑波大学 30, 東京医科歯科大学 6, 東京医科大学 56, 東京慈恵会医科大学 8, 東京女子医科大学 108, 東京大学 454 (9), 東北大学 135 (2), 徳島大学 19, 獨協医科大学 25, 鳥取大学 2, 富山大学 5,

長崎大学 116, 名古屋市立大学 54, 名古屋大学 133 (7), 奈良県立医科大学 13, 新潟大学 96, 日本医科大学 15, 日本赤十字社医療センター 4, 日本大学 22, 兵庫医科大学 18, 弘前大学 33, 広島大学 155, 福岡大学 10, 福岡徳洲会病院 1, 福島県立医科大学 36, 藤田保健衛生大学 35, 北海道大学 216 (12), 松波総合病院 25, 三重大学 113, 山形大学 1, 山口大学 4, 横浜市立大学 47

(数字は 2009 年末までの実施移植数。括弧内はそのうち死体移植の数)

III. 結果と考察

総移植数は 5,721 であり, ドナー別では, 死体移植が 68 (脳死移植 65, 心停止移植 3), 生体移植が 5,653 であった(表 1)。また, 初回移植 5,566, 再移植 149, 再々移植 6 であった(死体移植がおのおの 56, 11, 1, 生体移植がおのおの 5,510, 138, 5)。

生体・死体別の年次移植数の変遷を表 2 に示す。1989 年以降毎年着実に増加を続け 2005 年に 566 のピークに達した生体移植は, その後 2006 年 505, 2007

表 1 本邦における肝移植数

Living-donor Transplantation	5,653
Cadaveric Transplantation	68
Heart Beating Donor	65
Non-heart Beating Donor	3
Primary Transplantation	5,566
Retransplantation	149
Third Transplantation	6

Japanese Liver Transplantation Society

表 2 本邦における肝移植数の推移 (1964~2009 年)

Year	1964~1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total										
Living-donor	0	0	1	10	30 (2)	31 (2)	51 (6)	82 (10)	111 (22)	120 (48)	157 (90)	208 (142)	251 (188)	327 (264)	417 (292)	434 (300)	440 (426)	551 (446)	566 (383)	505 (303)	433 (326)	464 (326)	464 (323)	5,653 (3,573)																													
Cadaveric	1	1	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	2 (1)	6 (4)	6 (3)	7 (4)	2 (1)	3 (3)	4 (4)	5 (5)	10 (9)	13 (13)	7 (7)	68 (55)																													
Total	1	1	1	10	30 (2)	31 (3)	52 (6)	82 (10)	111 (22)	120 (48)	157 (90)	208 (143)	253 (192)	333 (267)	423 (296)	441 (301)	442 (429)	554 (450)	570 (388)	510 (312)	443 (339)	477 (330)	471 (330)	5,721 (3,628)																													

(Adults : ≥18 years)

Japanese Liver Transplantation Society

表 3A レシピエントの年齢・性別 (死体肝移植)

Age	0~9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	Total
Male	4	2	4	9	11	5	4	0	39
Female	4	4	3	9	0	6	3	0	29
Total	8	6	7	18	11	11	7	0	68

Japanese Liver Transplantation Society

表 3B レシピエントの年齢・性別 (生体肝移植)

Age	0~9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	Total
Male	712	223	130	184	345	824	312	1	2,731
Female	993	239	167	198	345	656	316	8	2,922
Total	1,705	462	297	382	690	1,480	628	9	5,653

Japanese Liver Transplantation Society

表 4A レシピエントの原疾患
(死体肝移植, 初回移植)

	Age of Recipient		Total
	<18 y.o.	≥18 y.o.	
Cholestatic Diseases	9	12	21
Biliary Atresia	8	6	14
Primary Biliary Cirrhosis	0	4	4
Primary Sclerosing Cholangitis	1	2	3
Hepatocellular Diseases	0	15	15
HCV	0	6	6
Alcoholic	0	3	3
HBV	0	2	2
NASH	0	1	1
Cryptogenic Cirrhosis	0	3	3
Vascular Diseases	0	0	0
Neoplastic Diseases	0	7	7
Hepatocellular Carcinoma	0	7	7
Acute Liver Failure	1	7	8
HBV	1	3	4
Autoimmune Hepatitis	0	1	1
Unknown	0	3	3
Metabolic Diseases	0	5	5
Wilson Disease	0	3	3
Familial Amyloid Polyneuropathy	0	2	2
Total	10	46	56

Japanese Liver Transplantation Society

表 5A 移植肝 (死体肝移植)

	Age of Recipient		Total
	<18 y.o.	≥18 y.o.	
Lateral Segment	5	0	5
Left Lobe	1	0	1
Right Lobe	1	3	4
Whole Liver	6	52	58
Total	13	55	68

Japanese Liver Transplantation Society

表 5B 移植肝 (生体肝移植)

	Age of Recipient		Total
	<18 y.o.	≥18 y.o.	
Monosegment	79	0	79
Lateral Segment	1,439	5	1,444
Posterior Segment	2	75	77
Left Lobe	411	670	1,081
Left Lobe+Caudate Lobe	74	772	846
Right Lobe	75	2,028	2,103
Whole Liver (Domino)	0	21	21
Dual Graft (Left+Right Lobes)	0	2	2
Total	2,080	3,573	5,653

Japanese Liver Transplantation Society

表 4B レシピエントの原疾患 (生体肝移植, 初回移植)

	Age of Recipient		Total
	<18 y.o.	≥18 y.o.	
Cholestatic Diseases	1,507	799	2,306
Biliary Atresia	1,382	129	1,511
Primary Biliary Cirrhosis	0	503	503
Primary Sclerosing Cholangitis	19	130	149
Alagille Syndrome	65	2	67
Byler's Disease	30	2	32
Congenital Bile Duct Dilatation	5	7	12
Caroli Disease	2	8	10
Others	4	18	22
Hepatocellular Diseases	45	918	963
HCV	1	412	413
HBV	0	223	223
Alcoholic	0	111	111
Autoimmune Hepatitis	3	57	60
NASH	1	19	20
Cryptogenic Cirrhosis	28	92	120
Others	12	4	16
Vascular Diseases	29	29	58
Budd-Chiari Syndrome	7	25	32
Congenital Absence of Portal Vein	19	2	21
Others	3	2	5
Neoplastic Diseases	57	1,157	1,214
Hepatocellular Carcinoma	7	1,124	1,131
HCV	0	675	675
HBV	0	357	357
Alcoholic	0	40	40
Others	7	52	59
Hepatoblastoma	42	1	43
Liver Metastasis	1	16	17
Others	7	16	23
Acute Liver Failure	178	401	579
HBV	7	125	132
Drug-induced	2	30	32
Autoimmune Hepatitis	2	22	24
Viral (≠HBV)	10	12	22
Unknown	153	210	363
Others	4	2	6
Metabolic Diseases	179	174	353
Wilson Disease	59	50	109
Familial Amyloid Polyneuropathy	0	68	68
Citrullinemia	6	38	44
OTC Deficiency	32	2	34
Glycogen Storage Disease	13	6	19
Methylmalonic Acidemia	19	0	19
Tyrosinemia	13	0	13
Primary Hyperoxaluria	8	5	13
Others	29	5	34
Others	11	26	37
Total	2,006	3,504	5,510

Japanese Liver Transplantation Society

表 6A ドナーの年齢・性別 (死体肝移植)

Age	0~9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	Unknown	Total
Male	0	0	4	7	8	9	1	0	2	31
Female	1	2	7	5	8	4	2	1	2	32
Unknown	1	0	0	1	0	0	0	0	3	5
Total	2	2	11	13	16	13	3	1	7	68

Japanese Liver Transplantation Society

表 6B ドナーの年齢・性別 (生体肝移植)

Age	0~9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	Total
Male	0	39	900	1,022	584	397	143	1	3,086
Female	0	18	567	925	562	405	91	1	2,569
Total	0	57	1,467	1,947	1,146	802	234	2	5,655

Japanese Liver Transplantation Society

年 433 と 2 年連続して大幅に減少したが、2008 年は 464 とやや増加し、2009 年も同数であった。また、18 歳未満を小児、18 歳以上を大人とすると (本報告を通じてこの定義で記載する)、大人の生体移植も 2005 年の 446 をピークとして、2006 年 383、2007 年 303 と著明に減少したが、2008 年は 326 と少し増加し、2009 年も 323 と大きな変化はなかった。これに対して、小児の生体移植数は 2005 年以降もほぼ一定数を維持している。一方、1999 年に開始された脳死移植の年次実施数は、2007 年初めて 2 桁に達し、2008 年は最多の 13 であったが、2009 年は 7 と減少した。なお、1964 年、1968 年、1993 年の死体肝移植は、いずれも心停止ドナーからの移植である。

レシピエントの性別と年齢の分布は、表 3A、表 3B の通りであった。レシピエントの最低齢は生後 13 日 (2 例)、最高齢は 71 歳であった (いずれも生体移植)。

レシピエントの原疾患を死体、生体別に示す。死体肝移植では表 4A の通りであり、胆汁うっ滞性疾患が最多を占め、次いで肝細胞性疾患が多かった。生体肝移植では表 4B の通りであり、胆汁うっ滞性疾患が最多を占め、その内訳では小児は胆道閉鎖症が、大人は原発性胆汁性肝硬変が、それぞれ最も多かった。胆汁うっ滞性疾患の「その他」には、肝内結石症 6、短腸症候群による二次性胆汁性肝硬変 4 などが含まれた。肝細胞性疾患では、成人の HCV、HBV が多くを占めたが、近年アルコール性肝硬変が増加している。腫瘍性疾患については肝細胞癌が大半を占めた。肝細胞癌に併存する慢性肝疾患の「その他」は、cryptogenic cirrhosis 25、原発性胆汁性肝硬変 9、自己免疫性肝炎 6、

胆道閉鎖症 4、NASH 2 などであった。転移性肝腫瘍 17 のうち神経内分泌腫瘍の転移が 14 (原発巣は膵 11、直腸 2、胃 1) と大半を占め、他は脳腫瘍、副腎癌、膵 solid pseudopapillary tumor が各 1 であった。腫瘍性疾患の「その他」は、血管腫 9、胆管細胞癌 7、epithelioid hemangioendothelioma 5、肝未分化肉腫と限局性結節性過形成が各 1 であった。急性肝不全の「その他」は、ヘモクロマトーシス 3、熱中症 1、毒キノコ摂取 1、妊娠脂肪肝 1 であった。なお、いわゆるやせ薬によるものは薬剤性の項に含めた。代謝性疾患の「その他」は、カルバミルリン酸合成酵素欠損症 8、プロピオン酸血症 7、胆汁酸代謝異常症 4、クリグラー・ナジャール病 3、原発性アミロイドーシス 3、家族性高コレステロール血症 2、ポルフィリン症 2、ミトコンドリア DNA 枯渇症候群 2 の他、アルギニン血症、アルギノコハク酸尿症、Dubin-Johnson 症候群各 1 であった。なお、表 4B の一番下の「その他」の疾患群の中には、先天性肝線維症 12、多発性肝嚢胞症 11、特発性門脈圧亢進症 7、GVHD 3、肝切除後の肝不全 3 (うち 1 例は生体肝提供術後) などがあつた。

表 5A に死体移植の移植肝を示す。全肝移植が大半を占めたが、外側区域 graft (split : 3, reduced : 2)、左葉 graft (split)、右葉系 graft (いずれも split) も用いられた。表 5B に生体移植の移植肝を示す。右葉 graft が最も多く 37% を占め、外側区域 graft (26%) がこれに次いだ。全肝グラフトはすべてドミノ移植によるものである。なお、ドミノ移植は合計 37 が施行されており (後述 : 表 8)、全肝以外のグラフトは、右葉 9、左葉 (+尾状葉) 7 であった (うち split が 3)。ま

表7 生体ドナーの続柄

	Age of Recipient		Total
	<18 y.o.	≥18 y.o.	
Mother	1,090	196	1,286
Father	889	194	1,083
Son	0	1,073	1,073
Daughter	0	440	440
Brother	9	381	390
Sister	4	276	280
Nephew	0	45	45
Grandmother	39	1	40
Cousin	2 (Male 2)	21 (Male 19, Female 2)	23
Aunt	13	8	21
Uncle	12	7	19
Grandfather	16	0	16
Niece	0	8	8
Father's cousin	2 (Male 1, Female 1)	0	2
Grandson	0	1	1
Cousin's son	0	1	1
Wife	0	459	459
Husband	0	376	376
Brother-in-law	0	16	16
Son-in-law	0	13	13
Sister-in-law	0	8	8
Father-in-law	2	3	5
Nephew-in-law	0	4	4
Daughter-in-law	0	2	2
Mother-in-law	0	2	2
Uncle-in-law	0	1	1
Grandfather-in-law	1	0	1
Common-law wife	0	1	1
Common-law husband	0	1	1
Friend	0	1 (Female)	1
Domino	1 (Male)	36 (Male 17, Female 19)	37
	2,080	3,575	5,655

Japanese Liver Transplantation Society

表9 生体肝移植におけるレシピエントとドナーの ABO 血液型適合度

	Age of Recipient		Total
	<18 y.o.	≥18 y.o.	
Identical	1,392	2,469	3,861
Compatible	418	791	1,209
Incompatible	270	312	582
	2,080	3,572	5,652

Japanese Liver Transplantation Society

た、1人のレシピエントが2人のドナーから肝の提供を受けるいわゆる「dual graft」が2例あり、いずれも右葉と左葉を提供された。

ドナーの性別と年齢の分布は、死体移植は表6Aの通りであった(延べ人数)。4人のドナー(20歳代女性、30歳代男性、40歳代女性、40歳代男性)で摘出肝のsplitが行われ、8つのグラフトとして8人のレシピエントに移植された。したがって、実人数で示せば、表6Aは20歳代女性、30歳代男性、40歳代女性、40歳代男性につきそれぞれ1を減じ、合計64名のドナーとなる。一方、生体ドナーは表6Bの通りであった(延べ人数)。30歳代が最も多く、20歳代がこれに次いだ。最年少は17歳(息子4,母1,妹1)、最高齢は70歳(祖母1,夫1)であった。前述のようにdual graftが2あったため、表7Bの合計は、生体肝移植の総数5,653より2多い5,655になっている。なお、3人のドミノ移植のドナー(20歳代、50歳代、60歳代のいずれも男性)でsplitが行われているので、実人数で示せば、表6Bは20歳代男性、50歳代男性、60歳代男性につきそれぞれ1を減じ、合計5,652名のドナーとなる。

生体ドナーの続柄を表7に示す(延べ人数)。小児

表8 ドミノ肝移植数の推移(1989~2009年)

Year	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
≥18 years	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5	4	1	7	4	2	1	1	4	4	36
<18 years	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Total	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5	4	1	8	4	2	1	1	4	4	37

Japanese Liver Transplantation Society

表 10 生体肝移植における ABO 不適合移植数の推移 (1989~2009 年)

Year	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
≥18 years	0	0	1	0	0	1	1	0	5	3	5	5	17	13	22	33	47	31	47	42	39	312
<18 years	0	0	4	4	11	12	9	11	14	9	13	8	13	21	13	20	24	18	21	18	27	270
Total	0	0	5	4	11	13	10	11	19	12	18	13	30	34	35	53	71	49	68	60	66	582

Japanese Liver Transplantation Society

表 11 移植後の累積生存率と累積生着率

	Patient Survival (%)							Graft Survival (%)						
	n	1 year	3 year	5 year	10 year	15 year	20 year	n	1 year	3 year	5 year	10 year	15 year	20 year
Cadaveric Donor	68	79.4	77.9	75.4	67.0			68	79.4	77.9	75.4	67.0		
Heart-beating	65	83.1	81.5	78.9	70.1			65	83.1	81.5	78.9	70.1		
Non-heart-beating	3	0.0						3	0.0					
Living Donor	5,653	83.2	79.0	76.6	72.4	68.3	67.1	5,653	82.7	78.2	75.7	70.5	66.1	64.9

Japanese Liver Transplantation Society

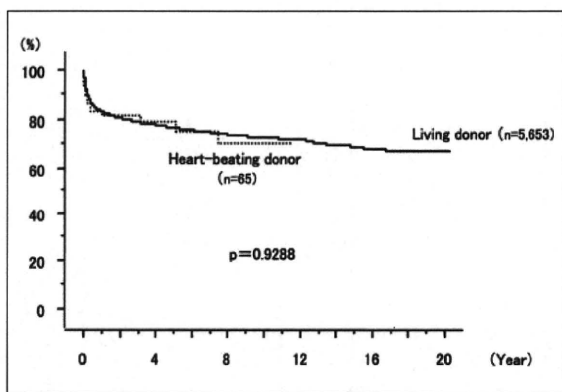


図 1 生体肝移植と死体肝移植における累積生存率

では、両親が 95% と大半を占めた。一方、大人では、子供 (42%), 配偶者 (23%), 兄弟姉妹 (18%), 両親 (11%) の順に多かった。やはり dual graft のため、表 7 の合計は生体肝移植の総数 5,653 より 2 多い 5,655 になっている。また、3 人のドミノ移植のドナーで split が行われているので、実人数で示せば、表 7 は合計 5,652 名のドナーとなる。なお、split のドミノ移植のレシピエント 6 人の内訳は、1 人が小児 (左葉を移植された)、5 人が大人 (右葉 3, 左葉 2) であった。ドミノ移植の年次数の変遷を表 8 に示す。なお、ドミノ移植の二次ドナーは、すべて家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) であった。

生体肝移植におけるレシピエントとドナーの ABO

血液型適合度を表 9 に示す。「dual graft」のうち 1 例は、ABO 一致のドナーと ABO 適合のドナーの 2 人から移植されていたので、集計から除いた。このため、表 9 の合計は生体肝移植の総数 5,653 より 1 少ない 5,652 になっている。なお、「dual graft」の他の 1 例は、ABO 適合の 2 人のドナーから移植されていたので、「適合」に含めた。ABO 不適合の頻度は、大人 9%、小児 13% であった。なお、小児の不適合 270 のうち、0 歳が 116 と最も多く、以下 1 歳 51, 2 歳 19, 3 歳 16 等であった。表 10 に、大人・小児別の ABO 不適合移植数の年次推移を示す。

移植後の累積生存率、生着率 (表 11) とともに、生体肝移植と死体肝移植の間に差がなかった。生体肝移植と脳死肝移植との比較においても差はなかった (図 1)。

死体肝移植のうち、脳死肝移植の原疾患別の予後を図 2 に示す。10 移植以上の疾患群に限って生存率を記すと、胆汁うっ滞性疾患は 1 年、3 年、5 年 94.7%、10 年 84.2%、肝細胞性疾患は 1 年、3 年、5 年 86.7% であった。胆汁うっ滞性疾患のうち、胆道閉鎖症は 1 年、3 年、5 年、10 年とも 91.7% であった。症例数が少なく参考ではあるが、原発性胆汁性肝硬変 (n=4) と原発性硬化性胆管炎 (n=3) は 5 年生存率 100% であった。また、肝細胞性疾患のうち HCV (n=6) と、腫瘍性疾患のうち HCC (n=6) の 5 年生存率はいずれも 66.7% であった。

以下の検討は、症例数の多い生体肝移植に限って

表 12-1 生体肝移植におけるレシピエントの累積生存率

	n	Mean Age (year)	Cumulative Survival (%)						
			1 year	3 year	5 year	10 year	15 year	20 year	
Primary or Re-transplant	Primary	5,510	32.7	83.9	79.7	77.3	73.1	68.9	67.7
	Re-transplantation	138	22.2	55.1	52.6	51.4	45.9		
	Re-re-transplantation	5	10.0	60.0	60.0	60.0			
Recipient Gender	Male	2,731	34.7	83.4	78.0	75.3	70.3	68.0	68.0
	Female	2,922	30.2	83.0	79.9	77.9	74.2	69.0	67.1
Recipient Age	<18	2,080		87.9	86.2	84.9	82.2	79.1	78.6
	18≤	3,573		80.5	74.8	71.7	65.4	50.6	
	~9	1,705		88.8	87.1	86.3	83.6	81.9	81.3
	10~19	462		84.2	82.8	79.8	77.2	65.9	
	20~29	297		80.5	76.1	74.5	68.1	63.2	
	30~39	382		78.1	71.9	68.3	65.4	56.1	
	40~49	690		79.8	76.1	74.6	67.6	54.5	
	50~59	1,480		81.1	74.4	70.2	63.9	61.0	
	60~	637		80.2	73.5	70.6	58.8		
	Indication	Cholestatic Disease	2,306	17.6	87.1	85.4	84.3	80.7	76.3
Biliary Atresia		1,511	5.1	90.1	89.1	88.1	85.3	82.4	82.4
Primary Biliary Cirrhosis		503	51.3	80.5	77.7	76.2	72.2	41.8	
Primary Sclerosing Cholangitis		149	34.6	80.5	76.8	72.6	59.7		
Alagille Syndrome		67	4.3	92.5	90.9	90.9	84.9	84.9	
Byler's Disease		32	5.0	90.6	87.4	87.4	83.4	57.2	
Congenital Bile Duct Dilatation		12	23.3	58.3	58.3	58.3	58.3		
Caroli Disease		10	26.4	70.0	70.0	70.0	70.0		
Hepatocellular Disease		963	49.4	79.4	75.0	72.7	66.1	53.9	
HCV		413	53.4	76.9	71.1	68.2	61.0		
HBV		223	50.7	83.8	79.5	78.9	73.8		
Alcoholic		111	48.5	81.1	80.1	76.3	61.2		
Autoimmune Hepatitis		60	48.5	80.0	78.1	78.1	78.1		
NASH		20	55.5	70.0	70.0	70.0	35.0		
Cryptogenic Cirrhosis		120	37.9	79.0	74.5	70.6	68.1	59.6	
Vascular Disease		58	21.5	94.8	88.6	86.0	86.0	86.0	
Budd-Chiari		32	30.2	93.8	86.8	81.7	81.7	81.7	
Congenital Absence of Portal Vein		21	6.8	95.2	88.9	88.9	88.9		
Neoplastic Disease		1,214	53.0	84.2	74.1	68.4	58.9	55.8	
HCC		1,131	55.5	84.4	73.9	68.5	58.8	53.9	
Hepatoblastoma		43	5.1	85.9	80.5	69.9	69.9		
Liver Metastasis		17	35.1	70.6	70.6	58.8			
Acute Liver Failure		579	30.6	74.7	71.4	69.8	68.7	68.7	
HBV		132	40.7	79.5	76.2	76.2	76.2	76.2	
Drug-induced		32	41.0	81.2	81.2	77.0	77.0	77.0	
Autoimmune Hepatitis		24	47.4	66.7	66.7	66.7	66.7		
Viral (≠HBV)		22	23.5	63.6	63.6	63.6	63.6		
Unknown		363	25.5	73.4	69.4	67.1	65.4	65.4	
Metabolic Disease		353	20.5	89.7	86.1	84.1	81.8	76.2	
Wilson Disease		109	20.3	90.8	89.8	87.6	86.3	76.5	
Familial Amyloid Polyneuropathy	68	39.0	95.6	87.2	83.1	75.2	75.2		
Citrullinemia	44	31.7	95.5	95.5	95.5	95.5	88.6		
OTC Deficiency	34	5.4	94.1	94.1	94.1	94.1	94.1		
Glycogen Storage Diseases	19	11.7	88.9	65.8	65.8	65.8	32.9		
Methylmalonic Acidemia	19	2.5	84.2	84.2	84.2				
Tyrosinemia	13	7.7 M*	92.3	76.9	76.9	76.9	76.9		
Primary Hyperoxaluria	13	18.3	53.8	53.8	53.8	53.8			

*M : month

Japanese Liver Transplantation Society

表 12-2 生体肝移植におけるレシピエントの累積生存率

	n	Mean Age (year)	Cumulative Survival (%)						
			1 year	3 year	5 year	10 year	15 year	20 year	
Graft	Monosegment	79	6.6 M*	75.9	74.1	71.8	71.8		
	Lateral Segment	1,444	1.8	89.3	87.6	87.0	84.3	82.6	
	Posterior Segment	77	47.9	76.6	69.4	67.4	64.0		
	Left Lobe	1,081	32.2	79.0	75.0	71.9	68.5	60.0	58.2
	Left Lobe+Caudate Lobe	846	46.7	79.9	75.8	72.3	66.9		
	Right Lobe	2,103	48.2	83.0	76.9	74.0	67.0	64.6	64.6
	Whole Liver	21	47.0	90.5	75.4	75.4			
Donor Age	~29	1,524	34.4	84.6	81.5	79.1	75.9	72.4	
	30~39	1,947	26.0	86.6	82.7	81.0	76.4	73.9	73.0
	40~49	1,146	31.3	82.6	78.6	76.5	71.7	65.0	
	50~59	802	42.6	78.2	71.3	67.5	63.0	50.9	
	60~	236	42.5	66.6	60.3	55.7	51.2	51.2	
ABO Compatibility	Identical	3,861	32.6	84.4	80.2	77.8	73.6	69.8	68.0
	Compatible	1,209	34.0	83.4	79.3	76.9	72.0	69.1	
	Incompatible	582	27.7	74.6	70.2	68.2	65.2	57.5	

*M : month

Japanese Liver Transplantation Society

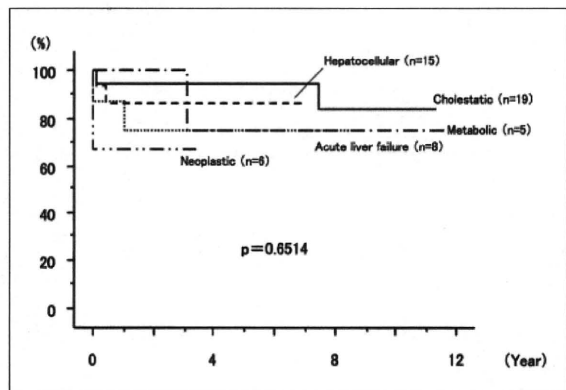


図 2 脳死肝移植における疾患別の累積生存率

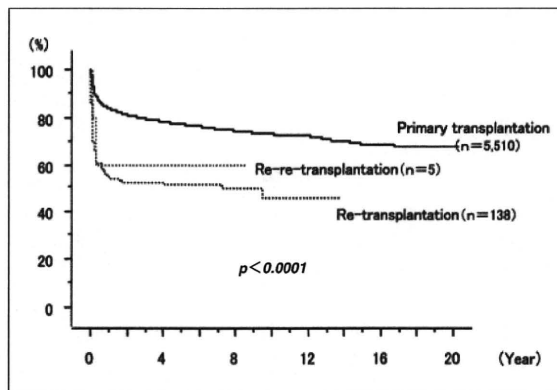


図 3 生体肝移植における初回移植と再移植の累積生存率

行った (表 12-1, 表 12-2)。

1) 再移植は、初回移植に比し予後が有意に悪かった ($p < 0.0001$, 図 3)。

2) 性別では女性の予後が有意に良かった ($p = 0.0466$, 図 4)。

3) 小児と大人では、後者で有意に予後が悪かった ($p < 0.0001$, 図 5A)。次に、10 歳ごとに区切った年齢群で比較すると、有意差を認めた ($p < 0.0001$, 図 5B)。

4) 原疾患別の予後を検討した。まず、6つの疾患群について比較すると、有意な差が認められた ($p < 0.0001$, 図 6A)。個々の疾患群の検討では、胆汁うっ滞性疾患の中で疾患の間で予後に有意差を認めた (p

< 0.0001 , 図 6B)。肝細胞性疾患では、疾患間に生存率の有意な差を認めなかった (図 6C)。腫瘍性疾患では、疾患群内で予後に有意差を認めた ($p = 0.0198$, 図 6D)。腫瘍性疾患のうち、肝血管腫 ($n = 9$) の予後は1年、3年 88.9%、5年、10年 74.1%、胆管細胞癌 ($n = 7$) の予後は1年 85.7%、3年、5年、10年 68.6%であった。また、肝細胞癌の背景肝病変別の予後は、HCV が1年 83.6%、3年 71.8%、5年 65.7%、10年 53.4%、HBV が1年 86.0%、3年 79.0%、5年 73.4%、10年 67.5%、アルコール性が1年 84.9%、3年、5年 73.7%であった (図 6E)。急性肝不全の中では、疾患間に生存率の有意な差を認めなかった (図 6F)。代謝

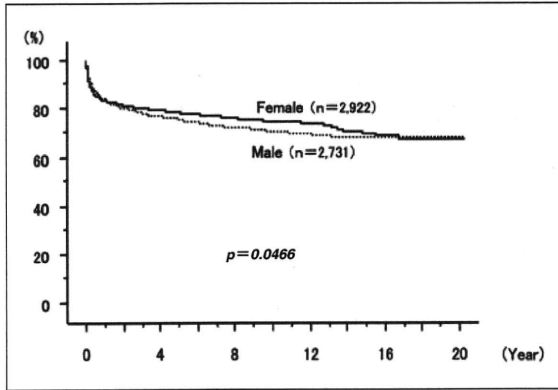


図4 生体肝移植における性別の累積生存率

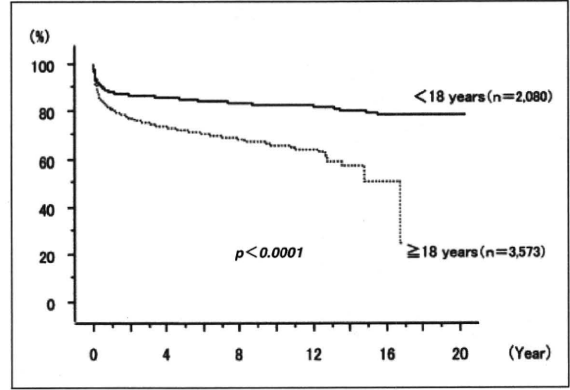


図5A 生体肝移植における年齢別の累積生存率

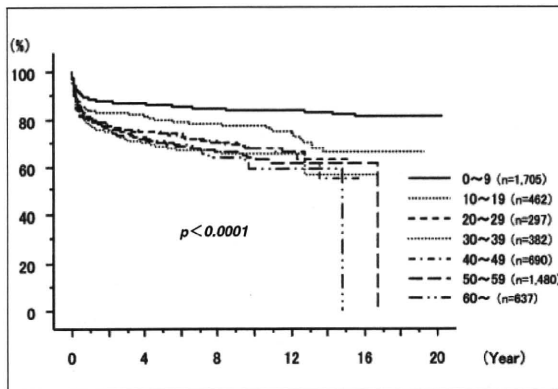


図5B 生体肝移植における年齢別の累積生存率（10歳ごとの年齢群比較）

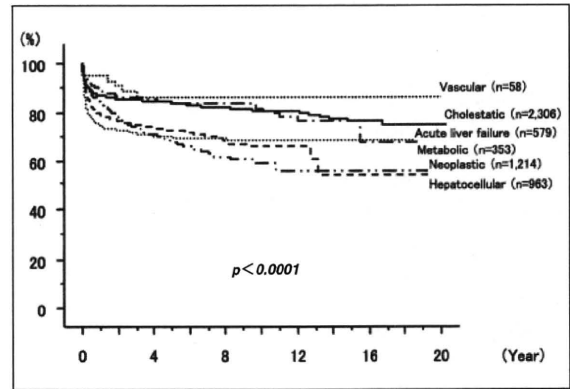


図6A 生体肝移植における疾患別の累積生存率

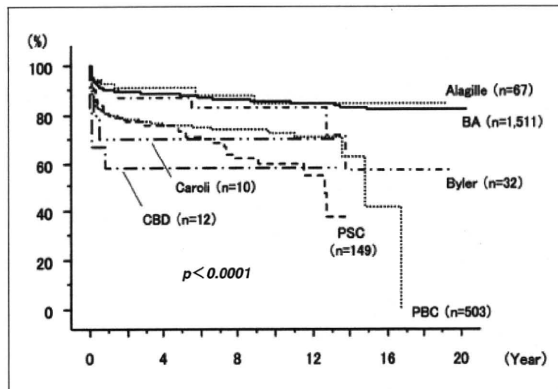


図6B 生体肝移植における胆汁うっ滞性疾患の累積生存率

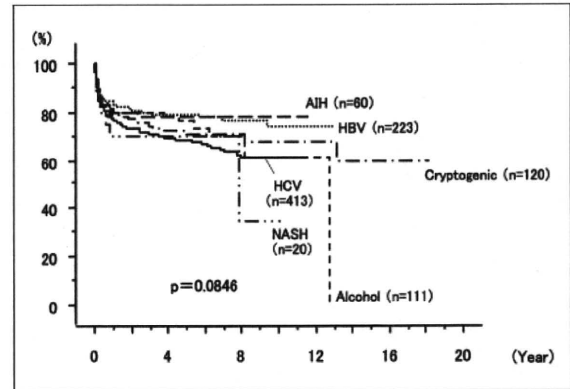


図6C 生体肝移植における肝細胞性疾患の累積生存率

性疾患では、疾患間に有意差を認めた ($p=0.0003$, 図6G)。なお、CPS欠損症 ($n=8$) の予後は1年、3年、5年100.0%、プロピオン酸血症 ($n=7$) は1年、

3年100%、5年、10年80.0%であった。「その他」の疾患群中では、先天性肝線維症は1年、3年、5年、10年とも75.0%、多発性肝嚢胞症は1年、3年81.8%、5

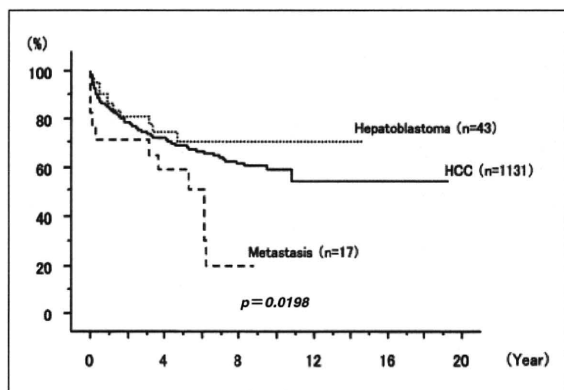


図 6D 生体肝移植における腫瘍性疾患の累積生存率

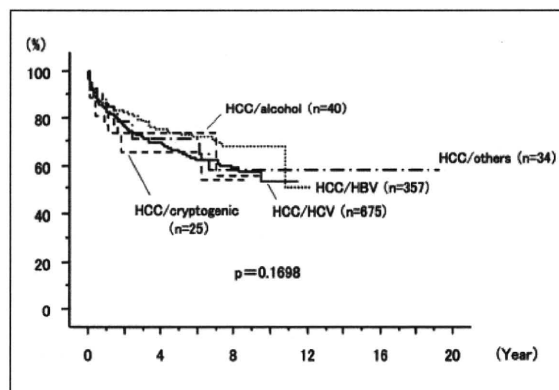


図 6E 生体肝移植における肝細胞癌の累積生存率

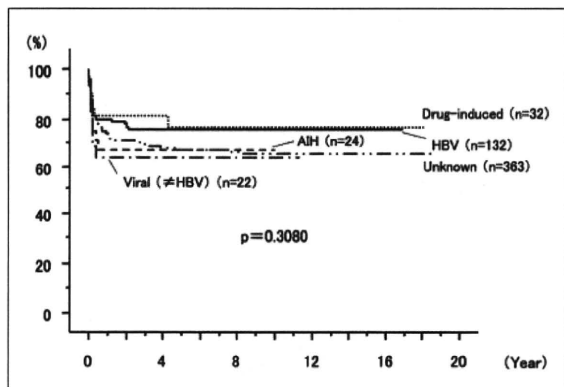


図 6F 生体肝移植における急性肝不全の累積生存率

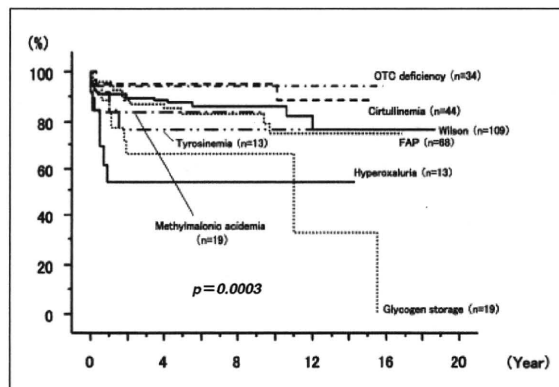


図 6G 生体肝移植における代謝性疾患の累積生存率

年 72.7%, 10 年 36.4%, 特発性門脈圧亢進症は 1 年, 3 年, 5 年 42.9% であった。

5) 7 種の graft 別で予後を比較すると, 有意な差があった ($p < 0.0001$, 図 7)。

6) レシピエントの ABO 血液型は, 予後に影響を与えなかった (data not shown)。

7) ドナーの性別は, レシピエントの予後に影響を与えなかった (data not shown)。

8) ドナーの年齢を, 30 歳未満, 30 歳代, 40 歳代, 50 歳代, 60 歳以上の 5 群に分けて生存率を比較すると, 有意な差があった ($p < 0.0001$, 図 8A)。なお, HCV の症例に限って同じ 5 群で比較した場合も同様の結果であった ($p < 0.0001$, 図 8B)。60 歳以上のドナーから移植された HCV 症例 ($n = 29$) の生存率は特に悪く, 1 年 48.3%, 3 年 44.3%, 5 年 33.2% であった。

9) レシピエントとドナーの ABO 血液型適合度別の予後を見ると, 血液型不適合群は, 一致群, 適合群

に比し有意に予後が悪かった ($p < 0.0001$, 図 9A)。不適合群を年齢別に分けて移植後生存率を見ると, 2 歳以下は 1 年 84.9%, 3 年 84.4%, 5 年 83.5%, 10 年 82.7%, 15 年 82.7% と良好であったのに対し, 3 歳以上 18 歳未満は 1 年 70.2%, 3 年 66.3%, 5 年 62.9%, 10 年 56.4%, 15 年 40.2%, 18 歳以上は 1 年 69.5%, 3 年 62.6%, 5 年 60.2%, 10 年 52.0% と, いずれも 2 歳以下に比し有意に悪かった (いずれも $p < 0.0001$, 図 9 B)。なお, 後二者間には有意な差がなかった ($p = 0.8986$)。

IV. おわりに

肝移植研究会が 1992 年以来行ってきた症例登録の第 11 回の集計結果を誌上で公にすることができた。先にあげたすべての施設の皆様のご協力の賜である。稿を終えるにあたり, 改めて感謝の意を表したい。

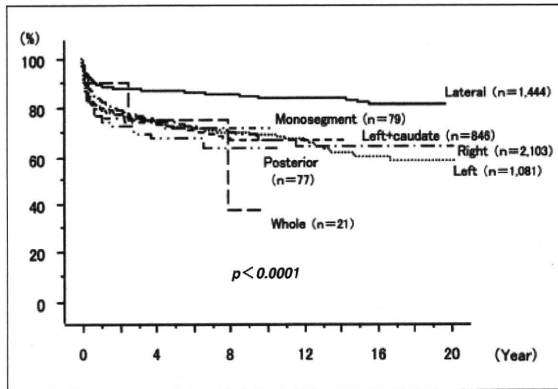


図7 生体肝移植における graft 別の累積生存率

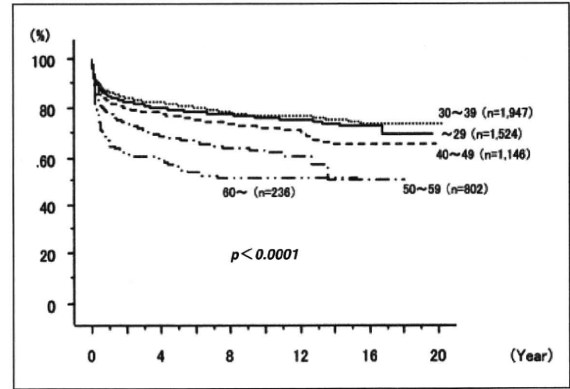


図8A 生体肝移植における年齢別の累積生存率

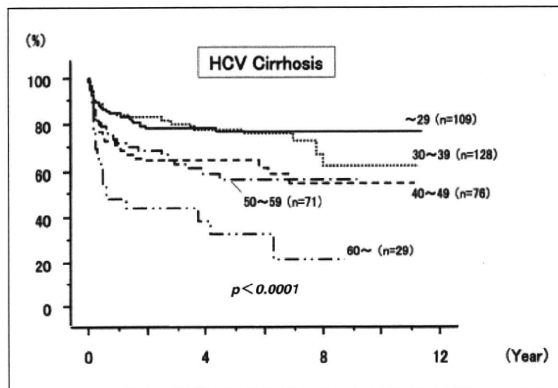


図8B 生体肝移植における年齢別の累積生存率 (HCV 症例)

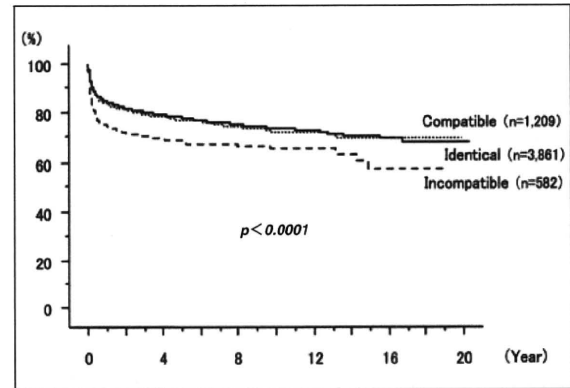


図9A 生体肝移植における ABO 血液型適合度別の累積生存率

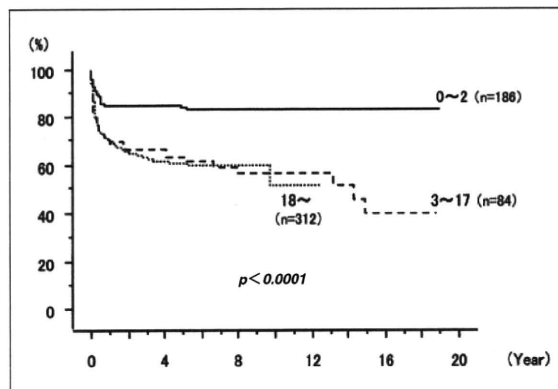


図9B 生体肝移植の ABO 血液型不適合群におけるレシピエント年齢別の累積生存率

文責：日本肝移植研究会
浅原利正，梅下浩司，門田守人

文献

- 1) 肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 肝臓 1998; 39: 5-12.
- 2) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2000; 35: 133-144.
- 3) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2002; 37: 245-251.
- 4) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2003; 38: 401-408.
- 5) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植

- 2004; 39: 634-642.
- 6) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植
2005; 40: 518-526.
- 7) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植
2006; 41: 599-608.
- 8) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植
2008; 43: 45-55.
- 9) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植
2008; 43: 458-469.
- 10) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植
2009; 44: 559-571.

Coding and traceability for cells, tissues and organs for transplantation

D. Michael Strong · Naoshi Shinozaki

Received: 27 April 2010 / Accepted: 28 April 2010 / Published online: 13 May 2010
© Springer Science+Business Media B.V. 2010

Abstract Modern transplantation of cells, tissues and organs has been practiced within the last century achieving both life saving and enhancing results. Associated risks have been recognized including infectious disease transmission, malignancy, immune mediated disease and graft failure. This has resulted in establishment of government regulation, professional standard setting and establishment of vigilance and surveillance systems for early detection and prevention and to improve patient safety. The increased transportation of grafts across national boundaries has made traceability difficult and sometimes impossible. Experience during the first Gulf War with miss-identification of blood units coming

from multiple countries without standardized coding and labeling has led international organizations to develop standardized nomenclature and coding for blood. Following this example, cell therapy and tissue transplant practitioners have also moved to standardization of coding systems. Establishment of an international coding system has progressed rapidly and implementation for blood has demonstrated multiple advantages. WHO has held two global consultations on human cells and tissues for transplantation, which recognized the global circulation of cells and tissues and growing commercialization and the need for means of coding to identify tissues and cells used in transplantation, are essential for full traceability. There is currently a wide diversity in the identification and coding of tissue and cell products. For tissues, with a few exceptions, product terminology has not been standardized even at the national level. Progress has been made in blood and cell therapies with a slow and steady trend towards implementation of the international code ISBT 128. Across all fields, there are now 3,700 licensed facilities in 66 countries. Efforts are necessary to encourage the introduction of a standardized international coding system for donation identification numbers, such as ISBT 128, for all donated biologic products.

D. M. Strong
Department of Orthopaedics and Sports Medicine,
University of Washington School of Medicine,
Seattle, WA, USA

D. M. Strong (✉)
18624, 94th Ave West, Edmonds, WA 98020, USA
e-mail: dmichaelstrong@mac.com

N. Shinozaki
Department of Ophthalmology, Ichikawa General
Hospital, Tokyo Dental College, Ichikawa City, Japan

Keywords Coding · Traceability ·
Tissues · Organs · Cells · Transplantation ·
ISBT 128

Background

Development of cell, tissue and organ transplantation

The history of skin grafts has its beginnings in ancient India, where Sanskrit texts document skin transplants performed by Hindus in 3000–2500 BC (Herman 2002). The concept of transplantation of body parts from one individual to another can be found in paintings from the Middle Ages depicting the transplanting of a leg from an African donor to an Italian noble. Even grafting of animal bone to a human was described as early as 1668. The first clinical autograft was performed in Germany in 1820 and the first human bone allograft in 1880 in Scotland (DeBoer 1986). Eduard Zirm performed the first corneal transplant in Vienna, Austria in 1905, initiating this practice in ophthalmology (Moffat et al. 2005). Alexis Carrel is credited with the earliest studies on the storage of tissues and was prophetic in his predictions of the use of cadavers for organ and tissue donation. He was the first to transplant vascular tissues (Carrel 1912) and was the recipient of a Nobel Prize.

The use of banked tissues in surgical procedures is credited to Albee who used both autologous and allogeneic-banked bone as early as 1910 (Albee 1912). The first eye bank opened in New York in 1944, marking the first organized attempt at banking donor tissue, facilitating the transfer of eye tissue from donor to recipient. It wasn't until the 1940s that bone banking became common practice, primarily with autologous grafts (Wilson 1947; Bush and Garber 1948). Established in 1961 by the American Academy of Ophthalmology's Committee on Eye Banks, the Eye Bank Association of America is the oldest national transplantation association, leading the transplant field with the establishment of medical standards for the procurement and distribution of eyes, comprehensive education programs for technicians, and accreditation of eye banks. Modern day tissue banking was initiated in the US Navy in 1949 and many of today's standards are due to their experience over several decades along with the establishment of the American Association of Tissue Banks (AATB) in 1976 (Strong 2000). By the early 1950s, tissue banks were also established in Europe.

By 1971, the recognition that ionizing radiation was being used to sterilize tissue (non-ocular) engaged the International Atomic Energy Agency (IAEA), which sponsored an expert meeting in Hungary (Phillips and Strong 1997). Over the ensuing years, assistance was provided to developing countries in both Asia and South America and workshops, training programmes and educational materials were provided. Support for Tissue Banks was provided for: Argentina, Bangladesh, Brazil, Chile, China, Cuba, India, Indonesia, Republic of Korea, Malaysia, Pakistan, Philippines, Singapore, Sri Lanka, Thailand and Vietnam. In addition training scholarships were provided for individuals from these countries as well as participants from countries such as Algeria, Turkey, Hungary, Costa Rica, Peru, Mexico and Zambia to train in established tissue banks in Europe and the United States. As an example of the success of these programmes, the Sri Lanka Eye Donation Society had distributed over 33,000 corneas by the mid 1980s.

The early clinical success with bone and corneal transplants was due to the non-vascularized nature of such grafts. The use of organs was impeded until the recognition of the histocompatibility system, first described in 1951 (Billingham and Medawar 1951), which led to a Nobel Prize. Their work also led to the discovery of glycerol as a cryopreservative for skin thus opening the possibilities for skin banking for the treatment of burns. Dr Joseph Murray performed the first successful kidney transplant, between identical twins, in 1954, which also led to a Nobel Prize and the advent of solid organ transplantation (Guild et al. 1955). Dr Murray shared the Prize with Dr E. Donnell Thomas who was instrumental in advancing the field of bone marrow transplantation (Thomas et al. 1957). Both the solid organ and stem cell transplantation fields have been able to progress due to advances in immunosuppressive drugs and histocompatibility matching. Establishment of organ sharing networks in developed countries such as the United Network for Organ Sharing in the U.S. and Eurotransplant for some countries in Europe, along with registries for unrelated stem cell transplants such as the Anthony Nolan Trust in the United Kingdom, OneMatch in Canada and the National Marrow Donor Program in the U.S. have expanded the scope and ability to share these valuable resources worldwide.

Advances in healthcare technologies have led to an increasing number and wider array of tissues of human origin being collected to sustain and improve the quality of life. Solid organs, corneas and eye tissues, including sclera, bone, skin, and stem cells, are all examples of human tissues derived from living or deceased donors, otherwise known as allografts. In the United States in 2007, 28,000 organs, 50,000 corneas, 18,000 stem cell grafts and over two million tissue allografts were distributed. Despite the increase in numbers over time, demand often exceeds supply, particularly for solid organs. In the U.S., over 100,000 patients are on waiting lists for organ transplants. Efforts to increase the availability of these vital products generate challenges to monitor and ensure appropriate access and safety both in the domestic and global arenas since these products often cross national boundaries. Moreover, the lucrative nature of the selling of so-called “body parts” has generated unethical behavior. Recent scandals such as the trafficking of solid organs sold from Israel to New York (Feyerick 2009) and the alleged theft of tissues from Ukraine (Keller and Grill 2009) have generated much interest in the press and exemplify the global nature of the problem (Chaney 2006). In addition to importation of organs and tissues, patients are traveling abroad to receive organ transplants and thus the risk of importing new diseases in immunosuppressed recipients is amplified.

Noting the global increase in allogeneic transplantation of cells, tissues and organs, the World Health Organization (WHO) urged member states:

To implement effective national oversight of procurement, processing and transplantation of human cells, tissues and organs, including ensuring accountability for human material for transplantation and traceability.

To cooperate in the formulation of recommendations and guidelines to harmonize global practices in the procurement, processing and transplantation of human cells, tissues and organs, including development of minimum criteria for suitability of donors of tissues and cells.

To consider setting up ethics commissions to ensure the ethics of cell, tissue and organ transplantation.

To extend the use of living kidney donations when possible, in addition to donations from deceased donors.

To take measures to protect the poorest and vulnerable groups from “transplant tourism” and the sale of tissues and organs, including attention to the wider problem of international trafficking in human tissues and organs (WHO 2006).

Risks associated with cells, tissues and organs

The transmission of infections or malignancies to recipients of solid organs, tissues, and eye grafts is well documented (Fishman 2007; Eastlund and Strong 2004; Trotter 2008; Tugwell et al. 2005; Gandhi and Strong 2007). Infectious pathogens can include viruses, bacteria, parasites and prions. The risks of amplification of transmission increase when there are multiple recipients from a common donor since as many as 100 tissues and organs can be recovered from a single donor. Due to the organ shortage in particular, donors with known high-risk behavior are sometimes accepted for organ transplantation which can result in multiple infectious risks (Ahn and Cohen 2008). Other adverse events can occur including malignancies, reactions to toxins, unexpected malfunction, adverse immunological responses and immune mediated disease transmissions and administrative errors.

In addition, the organ, tissue and eye banking communities function independently and communication between them is inconsistent and often lacking. This lack of a formal communication can result in an inability to track organs and tissues from a common donor. For example, a report in 2005 described a number of hepatitis C virus (HCV) transmissions to several organ and tissue recipients from a single donor. This case generated much publicity because there were 91 grafts produced from the donor (7 organs, 2 corneas and 82 other tissues), 44 transplants and 40 recipients in 16 states and 2 other countries over a period of 22 months. Three organ recipients were infected and 32 of the tissue recipients could be identified and tested of which 5 were HCV positive and infected. To date, no recipient of the transplanted eye tissue has seroconverted (thus, the recipients remain HCV negative). One tissue recipient could not be identified. All of the tissue recipient infections would have been prevented if recognition of infection in the organ recipients had resulted in notification of the tissue bank before tissue was processed or released. More than 6 months elapsed between recognition of the organ recipient

infections, donor linkage, and the time that tissue was processed (Tugwell et al. 2005). Events of this nature can only be avoided by the introduction of a comprehensive and unified traceability system covering all biologics derived from a single donor.

The recall of allograft tissues in the U.S. underscores the problem related to allograft safety. The FDA, between 1994 and June 2007, recalled 61,607 tissue allografts. The vast majority of these (59,476 or 96.5%) were musculoskeletal allografts (Mroz et al. 2008).

Biologic-based products or technologies are always likely to carry an inherent risk. While solid organs and some tissues such as the cornea cannot be altered to reduce infectivity, some tissue types can be processed with chemicals or radiation. For instance, blood can be modified through leukocyte filtration or irradiation. However, no process can eliminate the risk of transmission. The role of patient safety efforts is to drive that risk to the lowest level reasonably achievable without unduly decreasing the availability of these life saving resources, so that the overall benefit outweighs risk. Risk must also be assessed using vigilance and surveillance programmes which to date have not been universally developed for tissues and cells and are insufficiently developed for organs through regional organ sharing programmes such as UNOS in the U.S. The U.S. does require mandatory reporting of infectious adverse reactions to the FDA by regulated establishments, and eye banks accredited by the EBAA comply with requirements to electronically report adverse reaction, including those due to biologic dysfunction. The successes of this reporting is made possible since eye banks typically distribute ocular tissue directly to the surgeon and identify the recipient prior to transplantation. A critical component of a biovigilance system is constructive feedback to ongoing analysis efforts. The World Health Organization (WHO) guideline on adverse event reporting emphasizes that the effectiveness of surveillance systems should be measured not only by transplant outcome data reporting and analysis but also by the use of such systems to improve patient safety through active response to data that are generated (WHO 2005).

Vigilance and surveillance of tissues and cells used in transplantation is a recent development all over the world. Biovigilance was established in France by a decree in 2003. The European Union

Standards and Training for the Inspection of Tissue Establishments (EUSTITE) co-funded by the European Commission, is assisting member states by providing guidance documents and training in the areas of inspection and adverse event and reaction reporting. The project has developed vigilance and surveillance tools consistent with and complementary to those existing, such as hemovigilance systems, and under development globally. The Department of Essential Health Technologies at the WHO has led these efforts. A survey of member states conducted early in the project indicated that most countries did not have a system of vigilance in place for tissues and cells. In line with the requirements of the European Tissue and Cell Directives, almost all member states have now set up such systems. The EUSTITE vigilance tools have been piloted in 20 Member States during 2008/2009 and over 300 adverse events and reactions have been reported and assessed using the tools. These tools are able to objectively evaluate severity and imputability as well as impact assessment of adverse reactions and events. The key elements of the tools have been incorporated into guidance produced by the European Commission to member states for the compilation of their annual vigilance reports.

Challenges for traceability of cells, tissues and organs

During 2005, a report from the state of New York in the U.S. identified a serious problem with tissue recovery being done outside of all standards and regulations. It was discovered that a non-AATB accredited organization was recovering donors from funeral homes without the permission of families, without adequate medical screening, and were, in many cases, falsifying records. Tissue was sold to a number of tissue processing centres and distributed. Over 1,000 donors were recovered during a three-year period of time. Nearly 50,000 tissues were produced of which 15,000 could be recalled prior to transplantation. Over 25,000 tissues were distributed to unsuspecting patients without appropriate testing or medical review (Warren 2006). Because records from these donors had been forged, over 2,000 of these tissues were untraceable including 800 that had been distributed outside of the United States. The real concern however, is that even apart from these