

類型施設、日本小児総合医療施設協議会施設)

日時：平成23年1月19日(水)

場所：福岡交通センター 大ホール

参加：80名(内、ドナーコーディネーター14名)

1. 改正法施行後の脳死臓器提供の現状と流れ  
JOT 医療本部 菊池 雅美
  2. 脳死臓器提供におけるドナー評価・管理  
大阪大学医学部附属病院 移植医療部 福嶋 教偉
  3. 摘出手術における呼吸循環管理  
大阪大学医学部附属病院 移植医療部 福嶋 教偉
  4. ドナー評価・管理及び摘出手術におけるコーディネーターの役割  
JOT 東日本支部 中山 恭伸
  5. 提供病院の支援体制  
飯塚病院 脳神経外科 名取 良弘
  6. 脳死臓器提供の経験  
九州大学救命センター 野口
- 11) 本研究の成果を元に、平成21年2月から平成23年3月までに全国で28回の、ドナー評価・管理及び摘出手術時の呼吸循環管理に関する研修会を行なった(述べ950名の参加)(資料7; 研修会一覧)
- 12) 上記研修会に参加した医療スタッフの所属する7施設で、法改正後脳死臓器提供が行なわれ、ドナー評価・管理及び摘出手術時の呼吸循環管理がドナーコーディネーター、メディカルコンサルタント、提供病院スタッフが連携して執り行われた

#### D. 考察

詳細は分担研究者のところに譲るが概要を書く。

##### 1) 脳死臓器提供全例の検討

わが国では、欧米と異なり、脳死臓器提供において、ドナー評価・管理を向上させるために、2002年以降メディカルコンサルタント制度を導入し、その結果、平成23年5月20日現在(135件の脳死臓器提供)のわが国の臓器提供率は、心臓77.0%、腎臓91.8%、肝臓79.2%、膵臓79.1%、肺64.4%と高い水準を示していた。臓器提供率を米国と比較すると、腎臓は同程度で、肝臓は少なかった(脂肪肝、ショック肝が多いため)が、心

臓、膵臓、肺は3~4倍の臓器提供率であった。それぞれの移植後の成績も欧米の成績と遜色なかった。

海外のドナー一人当たりの提供臓器数、移植者数を比較すると、米国の2倍程度になっているが、移植後の成績に差はなかった。この評価・管理法は欧米でも応用可能で、それにより欧米でも多くの移植患者を救命できるものと考えられた。

特に肺提供においては、積極的に気管支鏡を用いた肺の管理を行うと、肺の提供率のみならず、脳死肺移植後の生存率も有意に向上したことから、ドナー管理法の開発は意義が深いことがわかった。

##### 2) 心停止後腎臓提供の検討

2004年から2008年の東日本支部における心停止後腎臓提供情報を検討し、家族承諾が得られたにも係らず腎臓提供に至らなかった75件であった。その理由を検討すると、28例は腎臓摘出できた可能性があった。腎機能低下と判断された6例が認められたが、ドナー管理により移植できた可能性が示唆された。

この間に提供された腎臓を移植されたレシピエント277例し、移植結果に及ぼす因子を検討した。Extended criteria donor(ECD)からの献腎移植もStandard criteria donor(SCD)と比較して、透析離脱率、生着率に差はないが、待機期間、透析歴の延長とともに結果が悪くなる傾向がみられた。

##### 3) 我が国のドナー評価・管理の教育システム構築のためのTPM研修(田中)

TPMの研修に参加し、ドナー評価・管理を系統的に教育することの重要性を痛感した。日本の現状を踏まえた、教育システムの構築を行なう必要があると考えられた。

##### 4) 提供施設へのアンケート調査

平成20年度施行のアンケート調査結果の概要(平成20年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業:脳死並びに心停止ドナーにおけるマージナルドナーの有効利用に関する研究報告書)は、以下のようにまとめることができる。

①当該診療科医師数5人以下の施設が約40%であり、うち1から2名の医師がこれらの長時間におよぶこれらの手続きにほぼ専従となり、さらに家族のケアなどのための看護師、施設内外の調整のための事務職

員、手術室スタッフなどの多くの人員による体制整備を要する。②各地域における中核的機能を有する提供施設において、脳死判定手続きが他の患者の診療、地域救急医療体制の維持へ大きな支障となり、法的脳死判定手続きとドナー管理が、当該診療科のみでなく施設内複数診療科の協力のもとに行なわれても外来・病棟・ICUでの診療、地域救急医療体制の維持に支障をきたしうる。アンケートでは、臨床的脳死診断から法的脳死判定終了までの時間に、2/3の施設において日常診療に影響をきたしており、1/4の施設では救急患者受け入れ困難・不能が生じている。脳死判定以降のドナー管理の時間帯においても同様である。

③法的脳死下臓器提供が日常的な業務とは言えない現状においては、

●提供施設におけるスタッフの負担軽減、日常診療への影響の減少、および地域救急医療体制の維持のために

●各施設での初回臓器提供時のみでなく、2回目以降においても

法的脳死判定および脳死判定以後のドナー管理のサポート体制を確立することが求められる。

平成18年4月、日本臓器移植ネットワーク、及び同臓器提供施設委員会は日本救急医学会、日本脳神経外科学会、日本麻酔科学会、及び日本集中治療医学会に対して、脳死下臓器提供時の法的脳死判定に際しての医師派遣の支援要請を行っている。日本脳神経外科学会は法的脳死判定の際の脳波検査や所見に関しての支援、日本救急医学会では脳死判定に経験のある日本救急医学会指導医126名が登録しているが、実質的活動は限定的である。

今回の検討結果をもとに、改正法のもとにおいて十分な機能をしうる具体的な支援体制の構築を行っていくものである。

## 5) 脳死下臓器摘出術における呼吸循環管理に関する研究 (西山)

術前状態については各期とも血圧・脈拍・Hbなどほぼ同じように管理されていた。昇圧剤については前期では症例は10例しか集められなかったが、ピトレシンを使用していた症例はなくDOAを使用しておりその量は $9.6 \pm 4.7$  ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )で60%の症例に使用されていた。中期に入ると90%の症例で後期では50%でピトレシンが使用されていた。摘出手術中のノルアドレナリン使用は臓器血流を悪化させるため、使用は推奨されていないが、前期・中期・後期ともに使用症例はあったがその

頻度は20%、15%、4%と徐々に減っていた。

手術中の輸液について初期は晶質液を使用し、アルブミン製剤使用は少なく、輸血した症例はなかった。中期以降メディカルコンサルタントが関与してからは、ピトレシンを積極的に使用するようになり、晶質液の使用が減った代わりに5%アルブミン製剤やMAP血の使用が多くなった。手術時間は大動脈遮断まで約90分でMAP血は後期では平均8単位使用されていることを考えると、輸液ルートも少なくとも2本場合によっては4本とることが必要となっている。

臓器摘出手術の管理のアウトカムをどこに定めるかであるが、早期臓器生着率に求めるとすれば、今のところマージナルドナーから多数の臓器提供が行われているが、臓器生着率は欧米のそれと比べ遜色はなく、また前期・中期・後期の間にも早期生着率に差は見られていない。今後はより適正なカテコラミンの使用、輸液製剤の検討をくわえていくことも重要である。

臓器摘出手術記録76例を集計した。メディカルコンサルタントが術前管理にかかわり始めてから、輸液にアルブミンやMAP使用症例が増えた。輸血は平均7~8単位使用していた。血管収縮剤はピトレシンの使用が増え、Nadの使用が減っていた。

## 6) 脳死下・心停止下における肝臓提供に関する(古川)

我が国における脳死肝移植100例について、そのマージナル・ドナー使用による早期の成績に影響する因子を解析した。マージナルグラフトの帰結として最も危惧されるのはPNFであり、今回の解析でも4例にPNFが見られた。PNFの頻度は、海外の3~8%とほぼ同程度と考えられるが、実際、これに影響を与えた因子はMELDスコアであり、レシピエント側の因子が強く成績に影響を与える結果となった。本来であれば、MELDをコントロールして、ドナー因子の解析を行うべきところであるが、母数が少なく、またPNF自体の頻度も極少数であるため、これ以上の解析を行うためには今後さらなる症例を積み重ねる必要がある。1ヶ月、および3ヶ月生存に影響するドナー因子として、心肺蘇生10分以上と冷阻血時間12時間以上が関連していた。心肺蘇生後の提供となった症例では、平均30分、最大60分の蘇生をした症例も含まれており、海外では提供にならないような症例でも本邦では心肺蘇生を積極

的に行うことによって提供にまでこぎ着けていることがわかる。これが短期成績に影響する可能性は十分想像できる。また、冷阻血時間についても12時間を超える場合はPNFが倍化するなどの報告が過去にも存在し、グラフト機能と関係しているのは明らかであり、増悪因子として関連するのは当然の帰結と考えられる。BMIの増加がASTの上昇を引き起こすことについては、脂肪肝の関与が考えられるが20%以上の脂肪肝があったのは、AST上昇のなかの2例のみであり、それ以外の症例についてはAST上昇の十分な理由を与えることはできなかった。

以上、今回の解析の結果よりいえることは、早期成績には、10分以上の蘇生や冷阻血時間が影響を与えることが判明した。その他のメージナルドナーとしての因子はレシピエントの早期予後に大きな影響を与えないことが判明した。今後は、さらに症例を積み重ね、レシピエント因子をコントロールして解析を行う必要がある。

以上より、メージナル・ドナーがレシピエントの早期予後に影響を与える因子としては、ドナー側の長時間の心肺蘇生、長時間の冷阻血時間、肥満などが明らかとなった。

#### 5) 米国の2つの臓器提供機関 (OPO) 訪問

各 OPO の臓器評価・管理法がすでに整備され、コーディネーターの教育、マニュアル化が非常に進んでいたが、提供時の移植医の協力があまりなく、メージナルドナーにおける臓器提供が少ないことが分かった。今回見学した2症例を例にとると、わが国であれば心臓、肺共に提供になった可能性が高いと考えられる。わが国のドナー評価・管理法がさらに確立されれば、欧米の臓器提供数も増加し、多くの移植を必要とする患者を救命できる可能性があると考えられた。

#### 6) スペイン、ベルギーの臓器提供機関 (OPO) の視察

今回の視察の目的は、ヨーロッパでの心停止ドナーからの臓器提供を見学することであったが、残念ながら脳死臓器摘出を1例見るに留まった。しかし、各国の心停止ドナーに対する考え方・制度の違いを研修でき、わが国の心停止ドナーとも範疇が異なるものであることが分かった。わが国での心停止ドナーの評価・管理を考える上では、脳死患者に限って心停止臓器提供を行っているベルギーの制度が有用であると考えられた。教育法については、TPM は非常に洗練されており、今

後わが国のコーディネーターを研修する上で、有用と考えられた。

#### 7) ヨーロッパ (ドイツ) の臓器提供機関 (OPO) を訪問し、実態調査を行った (福島)

ドイツの臓器移植ネットワーク (OPO) の Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) の Günter Kirste 氏が、International Symposium for Organ Donation and Procurement (ISODP) 及び World Transplant Day を主催していたため、ドイツの OPO のみならず、各国の OPO の情報を收拾することができた。

我が国のドナー評価・管理システムの構築、その後のマニュアル作成、さらには教育システムを構築するのに有用であった。

#### 8) 欧米各国の OPO のリーダーを集めた Transplant Donation Global Leadership Symposium に参加して、欧米の臓器提供における評価・管理を研修した (福島)

3日間にわたり、臓器提供に対する国際的な啓発活動、リーダーシップとチームビルディング、臓器提供の倫理的・法的基盤を研修するとともに、ドナー管理、コーディネーター教育ツール、ケーススタディなどを実地研修した

#### 9) 臓器提供時のドナー評価・管理、摘出手術時の呼吸循環管理に関する勉強会

上記の内容について研修会を行い、脳死臓器提供の経験施設医療者146名、メディカルコンサルタント (MC) 25名の参加があり、現場での考えなどを聴取しマニュアルを作成することができた。

MC勉強会以前は4名で行なっていたMC制度であったが、心臓移植施設から18名、肺移植施設から25名のMCが任命され、その後の脳死臓器提供事例でMCの活動を行うことができた。

また、勉強会に参加した提供施設の内、7施設で脳死臓器提供が実施され、ここで研修した内容に沿ってドナー評価、管理、摘出手術の呼吸循環管理が行われた。

#### E. 結論

我が国における肺提供の現状を解析した。我が国のドナー不足は極めて深刻であり、メージナルドナーであっても、BFS を積極的にこなうことで、提供立のみならず、移植後の成績も有意に改善す

ることが分かった。

本研究の成果により作成されたドナー評価・管理及び摘出手術中の呼吸循環管理マニュアルを用いて研修を行なうことにより、改正法施行後に多くの提供病院で、その内容を実施でき、臓器提供数が増加したにも拘らず、一人のドナーあたりの提供臓器数を低下させなかった。

最後に、これまでの臓器提供がスムーズに行われ、移植を受けた患者さんが全て生存されているのも、ドナーの方、並びにその意思を尊重して提供を英断された御家族、提供施設の方々、そしてJOT Coのお陰であり、そのことに改めて感謝の意を表してこの報告を終える

#### F. 健康危険情報 特になし

#### E. 結論

脳死臓器提供においてはわが国独自のドナー評価・管理システムが有効に働いていると考えられ、さらに欧米のいい面を取り入れていくことが必要と考えられた。

心停止臓器提供については、初年度は十分な解析はできなかったが、欧米の心停止ドナー (DCD) とはかなり異なった範疇のドナーであり、わが国独自の管理法・制度が必要であると考えられた。長期の死戦期 (低血圧期) の存在するわが国心停止ドナーを、国際的にどのように分類するか、今後検討を要する。

臓器提供施設の支援については、これまで脳死臓器提供の経験のある施設もまだ支援が必要であり、何を支援すべきかを今後検討し、支援体制を構築する必要があると考えられた。

ドナーの評価・管理並びに摘出手術時の呼吸循環管理法については、国内の経験を積み上げると共に、欧米のマニュアル・ガイドラインをさらに調査検討し、わが国にふさわしい方法を開発する必要があると考えられた。

3年間の研究の成果を元に、方針を立て、臓器提供施設との打ち合わせ会議を行いながら、ドナーの評価・管理並びに摘出手術時の呼吸循環管理法のガイドライン・マニュアルを作成し、それに沿った勉強会を行い、その管理が脳死臓器提供で実践された。

ドナー並びにドナー家族の想いを受け止め、より多くの臓器を、より安全に移植できるようにし、結果的に多くの移植を必要とする患者が幸せに暮らせるようになることを期待する。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ohkawara H, Fukushima N, Kitagawa T, et al. Tissue procurement system in Japan: the role of a tissue bank in medical center for translational research, Osaka University Hospital. *Transplant Proc.* 2010;42(1):190-2.
- 2) 福嶋教偉: 心臓移植におけるマージナルドナー 日本での成績 移植 2009;44(4):336-342
- 3) 福嶋教偉: 医療経済学的に見たわが国の移植医療の現状と課題 移植 2009;44(1):2-9
- 4) 福嶋教偉: 【これからの10年】臓器移植法改正後の課題 移植 特集号 2009;44(特集号):S207-213
- 5) Inagaki M, Furukawa H, Satake Y, Okada Y, Nishikawa SC, Ogawa K. The Replacement of the Liver Parenchyma in Analbuminemic Rats with Allogenic Hepatocytes Is Facilitated by Intrabone Marrow-Bone Marrow Transplantation. *Cell Transplant.* 2010 Dec 22.
- 6) Furukawa H, Suzuki T, Todo S. [Current status of pediatric intestinal transplantation]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* 2010;111:294-8.
- 7) Uchida K, Taniguchi M, Shimamura T, Furukawa H, Todo S et al. Three-dimensional computed tomography scan analysis of hepatic vasculatures in the donor liver for living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16:1062-8.
- 8) Takahashi T, Matsumoto S, Matsushita M, Furukawa H et al. Donor pretreatment with DHMEQ improves islet transplantation. *J Surg Res.* 2010;163:e23-34.
- 9) Shibasaki S, Taniguchi M, Shimamura T, Furukawa H, et al. Risk factors for portal vein complications in pediatric living donor liver transplantation. *Clin Transplant.* 2010;24:550-6.
- 10) Furukawa H, Shimamura T, Suzuki T et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the Japanese experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:

533-8.

2. 学会発表

- 1) N Fukushima, et al. Japanese strategies for maximizing heart and lung donor availabilities ISODP (2009.10) (ベルリン)
- 2) 福嶋教偉、他。脳死下臓器提供におけるメディカルコンサルタントの役割。日本移植学会 (2009.9) (東京)

3. 参考文献

- 1) Matsuda H, Fukushima N, Sawa Y, et al. First brain dead donor heart transplantation under new legislation in Japan. 日本胸部外科学会雑誌. 1999 Oct; 47(10): 499-505
- 2) Kitamura S, Nakatani T, Yagihara T, et al. Cardiac transplantation under new legislation for organ transplantation in Japan: Reports of two case. 日本循環器学会雑誌 64:333-339, 2000.
- 3) 松田 暉、福嶋教偉、大竹重彰、他。臓器移植法後実施された心臓移植と今後の展望。心臓。2000; 32: 845-853.
- 4) Fukushima N, Shirakura R, Nakata S, et al. Failure of rapid autonomic augmentation of cardiac performance in transplanted hearts. Transplant Proc. 1998 Nov;30(7):3344-6. No abstract available.
- 5) Altura BM, Altura BT. Vascular smooth muscle and neurohypophyseal hormones. Fed Proc 1977;36:1853-60.
- 6) Kinoshita Y, Okamoto K, Yahata K, et al. Clinical and pathological changes of the heart in brain death maintained with vasopressin and epinephrine. Pathol Res Pract. 1990 Feb;186(1):173-9
- 7) Iwai A, Sakano T, Uenishi M, et al. Effects of vasopressin and catecholamines on the maintenance of circulatory stability in brain-dead patients. Transplantation. 1989 Oct;48(4):613-7.
- 8) Sakagoshi N, Shirakura R, Nakano S, et al. Serial changes in myocardial beta-adrenergic receptor after experimental brain death in dogs. J Heart Lung Transplant 1992;11:1054-8.
- 9) Fukushima N, Sakagoshi N, Ohtake S, et al. Effects of exogenous adrenaline on the number of the beta-adrenergic receptors after brain death in humans. Transplant Proc 2002;34:2571-4.
- 10) Fukushima N, Shirakura R, Nakata S, et al. Effects of terminal cardioplegia with leukocyte depleted blood on heart grafts preserved for 24 hours. J Heart Lung Transplant 1992;11:676-82.
- 11) Fukushima N, Shirakura R, Nakata S, et al. Study of efficacies of leukocyte-depleted terminal blood cardioplegia in 24-hour preserved hearts. Ann Thorac Surg 1994;58:1651-6.
- 12) 福嶋教偉、白倉良太、榊田 悟他。日本臓器移植ネットワーク拡大およびドナーソース拡大のための長時間心保存法の確立。今日の移植。1996; 9(6): 605-611.
- 13) Shirakura R, Matsuda H, Nakano S, et al. Myocardial energy metabolism in asphyxiated canine hearts preserved for 24 hours. Transplantation 1992; 53: 1215-8
- 14) Shirakura R, Matsuda H, Nakata S, et al. Prolonged preservation of cadaver heart with Belzer UW solution: 24-hour storage system for asphyxiated canine hearts. Eur Surg Res 1990; 22: 197-205
- 15) Shirakura R, Matsuda H, Nakano S, et al. Cardiac function and myocardial performance of 24-hour-preserved asphyxiated canine hearts. Ann Thorac Surg 1992; 53: 440-444.
- 16) Shirakura R, Kamiike W, Matsumura A, et al. Multiorgan procurement from non-heart-beating donors by use of Osaka University cocktail, Osaka rinse solution, and the portable cardiopulmonary bypass machine. Transplant Proc 1993; 25: 3093-4
- 17) Fukushima N, Shirakura R, Ohtake S, et al. Studies of the multiorgan procurement system from non-heart-beating donors. Transplant-Proc. 2000 Mar; 32(2): 281-4
- 18) Suzuki K, Sawa Y, Kaneda Y, et al. In vivo gene transfection with heat shock protein 70 enhances myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in rat. J Clin

- Invest. 1997 Apr 1;99(7):1645-50.
- 19) Sakaguchi T, Sawa Y, Fukushima N, et al. A novel strategy of decoy transfection against nuclear factor-kappaB in myocardial preservation. Ann Thorac Surg. 2001 Feb;71(2):624-9; discussion 629-30.
  - 20) 福嶋教偉。マージナルドナーシリーズ。Organ Biology。2007;14:220-225
  - 21) 福嶋教偉、菊地耕三、小中節子、澤芳樹。我が国における脳死臓器提供におけるメディカルコンサルタントの役割。移植。2006 ; 41(5) : 529.
  - 22) 福嶋教偉：虚血再灌流障害「心臓」 外科と代謝、2006 : 40 ; 175-182
  - 23) 福嶋教偉、他。脳死臓器提供におけるドナー評価と管理の現状。移植 2005 ; 40 : 238
  - 24) 福嶋教偉、他。脳死臓器移植を発展させるための課題と対策 脳死臓器提供におけるドナー評価と管理の現状。移植。2005 ; 39 : 46
  - 25) 日本の脳死ドナーの管理 脳死下臓器保存と Viability の観点から《心臓》 Organ Biology 2006; 13(1):9-23

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

#### F.研究発表

1. 論文発表
2. 研究発表  
なし

#### G.知的所有権の取得状況

なし

II 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
福嶋教偉	脳死の病態生理	松田 暉、 福嶋教偉、 布田伸一	心臓移植	シュプリ ンガー・ ジャパン	東京	2011	149-151
福嶋教偉	ドナー評価・管理	松田 暉、 福嶋教偉、 布田伸一	心臓移植	シュプリ ンガー・ ジャパン	東京	2011	152-164

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
N Fukushima, et al	Strategies for maximizing heart and lung transplant opportunities in Japan.	Transplant Proc	41	273-276	2009
Furukawa H, et al..	Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the Japanese experience	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	17:	533-8	2011

# 1. 脳死の病態生理

## 1.1 脳死完成時の血行動態

脳死に陥る際には、脳圧が亢進するなどの影響で、急激に血中カテコラミンが上昇し [交感神経ストーム (sympathetic/autonomic storm)], 心拍数, 血圧, 心拍出量および末梢血管抵抗が上昇する。そのために、心筋の酸素の需要と供給に極端な不均衡が生じ、心筋の代謝障害や、心筋細胞の障害 (細胞融解, 微小壊死など) をきたす<sup>1,2)</sup>。この時期には、心電図上、心筋虚血, 伝導障害や不整脈がよく認められる。動物実験において、組織学的に検索すると、この時期の心筋には広範な心筋虚血障害や壊死, 末梢血管の収縮などが認められる。この時期に 10 ~ 20% の患者で心停止をきたす。この急激なカテコラミンの上昇は非常に短期間であるが、この時期に短時間作用型の  $\beta$  遮断薬やニトロプルシドを使用すると心筋障害が軽減することが、動物実験や心臓移植の臨床で知られている。

脳死となる患者の多くは、脳浮腫の治療のためにグリセリンや利尿薬が使用され、また徐々に尿崩症に移行していくので、循環血液量が乏しい状態となる。また脳死が成立すると、延髄にある血管運動中枢 (vasomotor center) の機能喪失が起こり、血圧の自動制御が消失する。同時に交感神経の支配もなくなるため、末梢血管の緊張が低下 (末梢血管抵抗の著明な低下) し、容易に血圧が低下しやすい状態となる。このような循環動態を的確に評価するためには、中心静脈圧 (CVP) のモニターが重要である。スワンガンツ (Swan-Gantz: SG) カテーテルが挿入されているほうがより血行動態を把握しやすいが、SG カテーテルが入っていることはまれである。

CVP のモニターに加えて、カテコラミンが均等に中心静脈血内に入ることも循環管理に重要なので、中枢ルートは頸静脈か、鎖骨下静脈から挿入され、先端が右心房内まで到達していることが望ましい<sup>1)</sup>。

脳死完成時に生じる心筋障害の部位・程度を評価するのに、心エコー検査は有用である。心停止の有無にかかわらず、心筋障害の多くは、壊死によるものではなく一時的で回復することが多い (neurologi-

cal myocardial stunning という)。その場合、多くは 24 時間以上で回復してくるので、心エコーで経過を観察することは有用である。

中心静脈血酸素飽和度 ( $S_{cv}O_2$ ) も全身臓器灌流の状況を把握するために有用であるが、脳死のために脳での酸素消費が減少したり、敗血症や感染症のために酸素需要が亢進したりすることがあるため、通常より高めの 80% 以上に保つほうがよいとされている<sup>1)</sup>。

## 1.2 抗利尿ホルモン分泌低下: 尿崩症

脳死に至り、下垂体後葉の機能が消失すると、下垂体後葉から抗利尿ホルモン (ADH, バソプレッシン) の分泌が低下し、多くは消失する (ADH は末梢の組織でもいくぶん合成されているので、全例が感知できなくなるほど低下するわけではない)。

ADH は、そのほとんどが視床下部にある神経細胞体で前駆物質が合成され、軸索輸送により下垂体後葉にあるシナプスに送られ、血管内に分泌される。主な作用は、①腎集合管の細胞の管腔側の細胞膜の透過性を亢進させて、水の再吸収を促進する作用、②血管を直接収縮させる作用である。そのため、①が喪失すると尿崩症となり、尿量が著明に増加 (時間 300 ~ 400 ml) するので、水分出納を保つのは困難となり、血圧は不安定となる。また、②が喪失すると、末梢血管の緊張が低下し、これも血圧低下の原因となる。

前述の 2 つの作用以外に、ADH には  $\beta$  アドレナリン (AD) 受容体への AD の親和性を増加させる作用<sup>3)</sup> がある。つまり、ADH の分泌が減少すると、心筋細胞や血管の  $\beta$ AD 受容体の親和性が低下し、 $\beta$  アゴニストの需要が増加する。その結果、血中の AD 濃度が増加したり、AD の使用量が増加したりすると、 $\beta$ AD 受容体の down regulation が起こり、心筋の  $\beta$ AD 受容体密度が減少することになる。

実際、ADH を使用することで、脳死完成後のショックの時間を短縮することが、脳死患者の心機能・他の臓器機能を改善すると報告されている<sup>4,5)</sup>。また、阪越ら<sup>6)</sup> は、雑種成犬の脳死モデルにおいて、



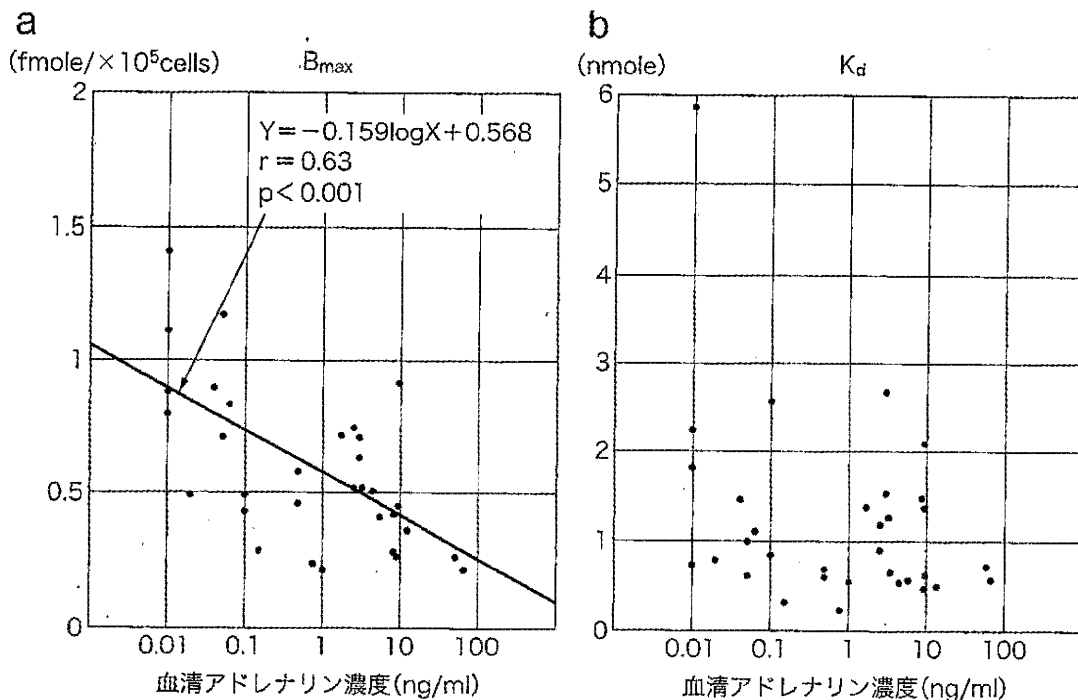


図 1.1 脳死者の血清アドレナリン濃度とリンパ球の  $\beta$  アドレナリン受容体の (a) 密度 ( $B_{max}$ ), (b) 親和性 ( $K_d$ ). 血清アドレナリンが増加すると  $B_{max}$  は減少する。(文献7から引用)

AD を投与すると、心筋組織の  $\beta$ AD 受容体の密度と親和性が低下することを証明している。筆者は、脳死患者のカテコラミン血中濃度と AD 受容体の密度と親和性を検討し、ヒトにおいても  $\beta$ AD の投与または血中 AD 濃度がリンパ球の  $\beta$ AD 受容体の密度と負の相関があることを報告した<sup>7)</sup> (図 1.1, 1.2)。なお、血中ドパミン (DOA) 濃度や DOA 投与量と  $\beta$ AD 受容体密度にはこのような相関はみられなかった。このように、ADH を補充し、血中の AD 濃度を上げないように管理することは、心筋の AD に対する反応性を維持または改善する意味で重要である。

臨床的に尿崩症は脳死患者の 60~75% にしかみられないが、血管の緊張や  $\beta$ AD 受容体のことを考慮すると、尿崩症のない場合でも少量の ADH を持続静脈内投与することは有用であると考えられる<sup>2)</sup>。

また尿崩症になると、多尿をきたすとともに、高 Na 血症、低 K、Mg 血症、高血清浸透圧、循環血液量低下、細胞内水分の低下をきたし、その結果、肝・脾機能障害、不整脈などを引き起こすので、その点でも ADH を投与することは重要である<sup>1)</sup>。

### 1.3 下垂体前葉機能の低下

下垂体の前葉は、下垂体硬膜外動脈の血管支配を受けているため、脳死になってもある程度血流が保たれているので、前葉のホルモンは完全に枯渇しないことが多い。動物実験では、脳死に陥ると急速に甲状腺刺激ホルモン (TSH)、副腎刺激ホルモン (ACTH) が減少し、甲状腺ホルモンや副腎皮質ステロイドが減少すると報告されているが、ヒトでは必ずしも一定しない。脳死ドナーの甲状腺ホルモン値と移植腎・心の機能に相関はなかったと報告されている<sup>1, 8~10)</sup>。

しかし、種々の実験・臨床データから、甲状腺ホルモン他のホルモンを補充すると、脳死患者での臓器機能が回復するというデータが報告され、後述するような複数ホルモン補充療法を米国、カナダ、オーストラリアでは推奨している<sup>11~13)</sup>。

### 1.4 除神経

脳死状態になると、心臓・血管への自律神経反射がなくなり、少しの循環血液量の減少でも血圧が低

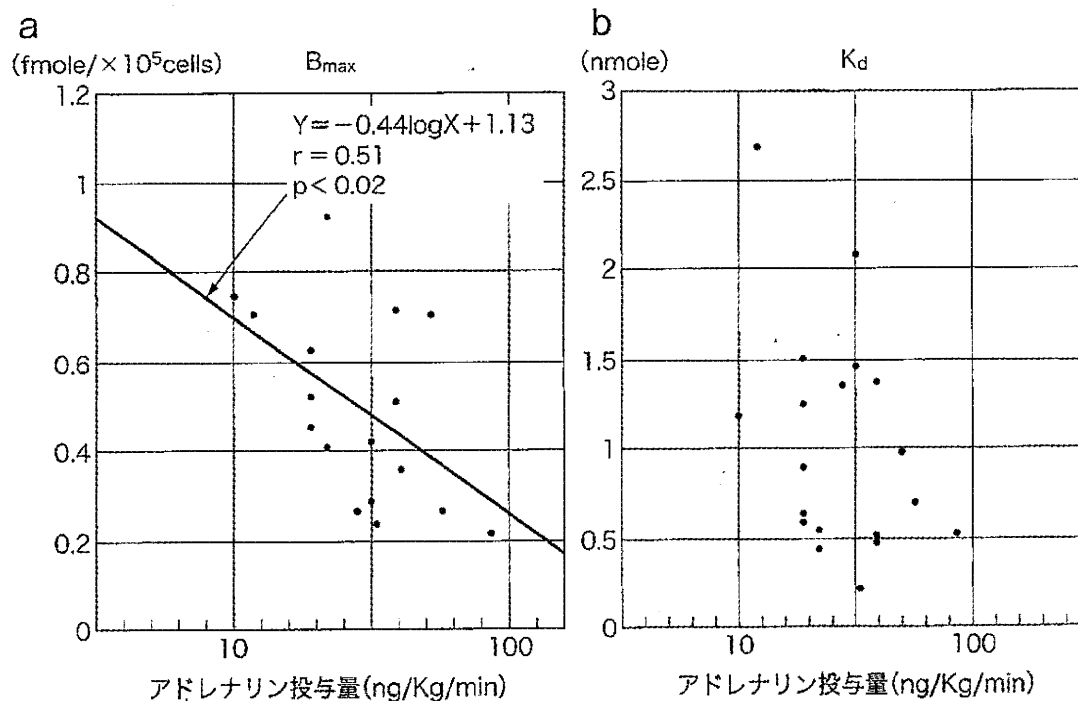


図 1.2 脳死者のアドレナリン投与量とリンパ球の  $\beta$  アドレナリン受容体の密度 (a) ( $B_{max}$ ), (b) 親和性 ( $K_d$ ). 血清アドレナリンが増加すると  $B_{max}$  は減少する。(文献 7 から引用)

下する<sup>1,2)</sup>。筆者ら<sup>14)</sup>は除神経された心臓(心臓移植モデル)では、下大静脈を遮断して血液還流量を減少させたとき起こる心収縮力・心拍数の増加(心臓神経の反射による)が起こらないことを報告している。つまり、出血や上腹部圧迫や体位変換により心臓へ還流する血液が減少すると、容易に血圧が低下し、すぐには血圧が上がらない。やがて副腎から AD が分泌されて血圧が上昇するが、そのときには、血圧が上昇しすぎたり、頻脈になったりする。また、血中の AD 濃度が上昇するので、心筋の  $\beta$ AD 受容体の down regulation が起こり、心機能の低下をきたすという悪循環となる。このような現象は、尿崩症となり循環血液量が乏しいときに顕著となるので、ADH の投与によりこの現象を軽減することが重要である。

心臓・血管神経反射と同様、脳死になると気管・気管支の反射(咳嗽反射)が消失する。そのため、気管内吸引を行っても、深部痰(特に体の後方)の吸引が不十分となるので、無気肺や肺炎の原因となりやすい。

(福嶋教偉)

## 参考文献

- 1) Mascia L et al: *Minerva Anesthesiol* 75:125-133, 2009
- 2) 福嶋教偉: *Organ Biology* 13(1):9-23, 2006
- 3) Altura BM et al: *Fed Proc* 36:1853-1860, 1977
- 4) Kinoshita Y et al: *Pathol Res Pract* 186(1):173-179, 1990
- 5) Iwai A et al: *Transplantation* 48(4):613-617, 1989
- 6) Sakagoshi N et al: *J Heart Lung Transplant* 11:1054-1058, 1992
- 7) Fukushima N et al: *Transplant Proc* 34:2571-2574, 2002
- 8) Gifford RR et al: *J Heart Transplant* 5(3):249-253, 1986
- 9) Macoviak JA et al: *Transplantation* 43(6):824-826, 1987
- 10) Kutsogiannis DJ et al: *Can J Anaesth* 53(8):820-830, 2006
- 11) Rosendale JD et al: *Transplantation* 5(8):1336-1341, 2003
- 12) Novitzky D et al: *Transplantation* 82(11):1396-1401, 2006
- 13) Salim A et al: *Clinical Transplant* 21:405-409, 2007
- 14) Fukushima N et al: *Transplant Proc* 30(7):3344-3346, 1998

## 2. ドナー評価と管理

### 2.1 はじめに

我が国の臓器提供は、すでに臓器提供システムの整備された欧米とは異なり、「臓器移植に関する法律」ならびにガイドラインによって様々な制約があり、可能な限りドナーの方やご家族、そして臓器提供病院の意向を尊重した形で実施されている。また、ドナーが非常に限られているので、移植実施施設から評価チームを提供病院に派遣してドナーを評価し、必要に応じてドナー管理を行うことにより、可能な限り多くのドナー心が利用できるように努力している。特に平成14年11月以降は、メディカルコンサルタント（MC）が導入され、第1回目脳死判定以降に提供病院に派遣され、ドナーの評価を行い、第2回目脳死判定以降からドナー管理を行うようになっていく。

### 2.2 ドナー評価

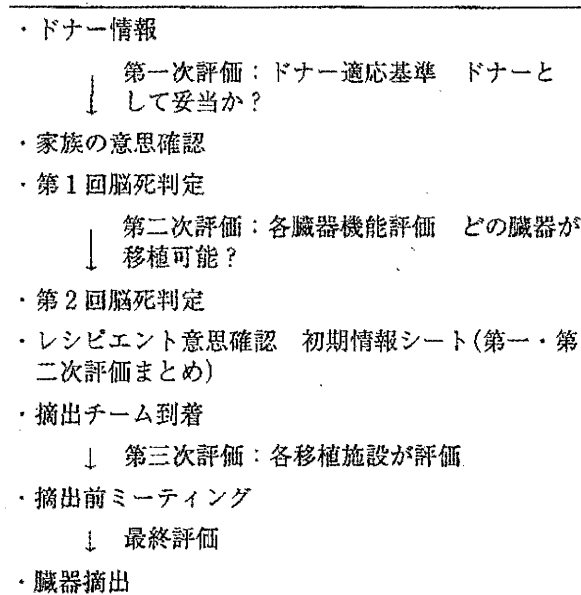
#### 2.2.1 第一次評価

提供病院などからドナー情報があった時点で、(社)日本臓器移植ネットワーク(JOT)コーディネーター（Co）は提供病院に赴き、本人および家族の臓器提供の意思の確認を行うとともに、ドナーの絶対的禁忌事項がないかどうかを確認する（表2.1）。

ドナーの絶対的禁忌事項とは、①悪性腫瘍（原発性脳腫瘍などで完治したものは除く）、②活動性の重症感染症（敗血症）、③HIV抗体陽性である。

なお、菌血症だけでは絶対禁忌ではないので、②の基準をJOT Coだけで判断するのは困難である。腎・脾移植のように、待機患者の生命予後のよい臓器移植では、菌血症だけで絶対禁忌となるが、心・肺・肝では有効な抗菌薬があるグラム陽性菌であればドナー適応とすることが多い。これは最終的に移植実施施設ごとに基準が違うので、菌血症だけで第一次評価でドナー禁忌と判定してはいけない。また、厚生労働省は、Creutzfeldt-Jacob病、西ナイル病を除外するために海外渡航歴を考慮した基準を独自に作っているので、たとえ医学的にその可能性が低い

表2.1 脳死下臓器提供におけるドナー評価の流れ



と考えられても、その基準に従わなくてはならない。

ドナー臓器の適応条件としては、表2.2に示すような基準があるが、これに従うと半分以上のドナー臓器は不適となるのが現状である。したがって、この条件に合わないドナーの中から移植可能な境界領域のドナー（marginal donor という）を評価し、移植に結びつけることが重要である。

表2.2 心ドナーの適応基準(必要条件)

- 年齢：上限を60歳とする。  
ただし、男45歳、女50歳以上の場合、冠動脈疾患がないことを冠動脈造影等にて確認する。
- カテコラミンの質および量：
  - 1) ドパミン10 μg/kg/min 相当以下を基準とする。
  - 2) ドパミンとドブタミン併用例の場合は合計で判断。
  - 3) アドレナリンの使用例についても、ピトレシンとの併用例でアドレナリン0.005 μg/kg/min 以下に相当すると判断(移植担当医が最終判断)した場合は可とする。  
ノルアドレナリンが必要な場合は不可とする。
- 収縮期血圧：90 mmHg 以上が望ましい。

### 2.2.2 第二次評価

第1回目の法的脳死判定が終了した時点で、感染症検査、各臓器の機能検査、HLA検査を行い、MCの協力・指導を得ながらドナーとして適当であるか否かを確認する。

以前は、第2回目の脳死判定終了後でないとMCが直接ドナー評価できなかった。しかし、より有効にドナー評価ができるように、2002年11月(22例目)以降JOTの委嘱を受けたMCを第1回目の脳死判定以後提供病院に派遣し、直接ドナー評価できるようになった。MCは、各種検査データを確認したうえで、不足な検査をオーダーしたり、自身で心臓・腹部超音波検査を行ったり、移植施設への意思確認までに十分な評価を行うように努めている(表2.3)。さらに、2003年9月(25例目)以降は必要に応じてMCが第1回目の脳死判定後臓器提供病院に派遣され、第2回目の脳死判定までにドナー評価を、死亡宣告後にドナー管理を提供病院のスタッフの協力の下、行っている。

また、心・肺移植の場合には、候補可能者上位数名の血清(全国数箇所保管)を用いて、ドナーのT細胞に対するリンパ球交差試験を行い、陰性者を確認する。時に保管血清採取後に輸血されている場合があり、この際には移植実施施設の意思確認の後採血し、検査する(時間的にかなり逼迫するので、移植施設は輸血した場合には1~2ヵ月後に保管血を採取することが望ましい)。

第2回目の脳死判定が終了した時点で、臓器ごとにレシピエント候補を最終的に選定し、上位候補者(多くは第3候補者まで)の登録されている移植実施施設に連絡をとり、候補者の移植の意思確認を行う。その臓器を担当するJOT Coは、移植実施施設の担当者に、ドナーの年齢、性別、死因、簡単な臨

床経過、簡単な心機能評価の説明を行い、初期情報を送る場所を指定して、FAX等で連絡する。その情報を基に、移植実施施設では、ドナーの可否を判断し、移植希望者本人ならびに家族の意思確認を行い、移植施設内の諸状況を把握したうえで、移植実施可能と判断した場合には、JOTに移植を実施する旨を連絡してくるようになってきている。MCが派遣できるようになってからは、移植施設が必要と考えた場合には、MCの評価を電話で確認してから、意思確認を行うこともできるようになった。これにより、摘出チームの評価だけの派遣は減少し、提供までの時間の軽減、移植施設の負担の軽減につながっている。

可能な限り多くの臓器を摘出することを基本としているので、第2回脳死判定前に提供施設に派遣されたMCがドナー臓器として不適と判断していない限り、移植実施施設は摘出チームを派遣し、第三次評価を独自で行うことになっている。

### 2.2.3 摘出チームの派遣

移植実施が決定すると同時に、移植班と摘出班を結成し、移植関連各部署(移植医療部、集中治療部、手術部、心臓外科病棟、輸血部、臨床検査部、病理部など)に連絡し、移植手術の準備を行う。身元不明者が提供病院に入らないように、摘出班の構成が決定すればそのメンバー表をJOTに連絡し、摘出班は全員ネームカードを持参することになっている。

当院の摘出班は、術者2名、灌流液担当者1名、連絡係1名で構成され、提供病院から麻酔医の協力が得られないときには、いずれかの摘出班が麻酔科1名を随伴する。後述するが、可能な限りドナー心を有効利用するためには、自分たちでドナー心評価することが重要であり、心エコー検査等のドナー心評価のできる医師が同行していることが望ましい。

初期情報から摘出チーム派遣までの所要時間は3時間程度しかなく、摘出班の到着時間は主に摘出手術開始予定時間に応じて決定されることが多いので、提供側主体の時間割に常に対応しなければならない。

持参物品としては、心保存液・停止液、各種薬剤(抗菌薬、ヘパリン、ステロイド)、手術器械(開胸器、電動鋸を含む)、心保存用袋、全身覆布、心停止液灌流用のカニューラ・回路、電気メス、吸引師

表 2.3 ドナー評価のための検査

- ・ 脳死完成時の血行動態(心肺蘇生の有無)
- ・ 感染症などの禁忌事項のないことの確認
- ・ 血行動態の解析  
使用カテコラミン、血圧、CVP、尿量など
- ・ 胸部 X 線写真
- ・ 心電図
- ・ 超音波検査(心臓・腹部)
- ・ できれば胸部腹部 CT 検査

管・チューブ、胸骨ろう、皮膚消毒・剃毛の器材、後片づけ用のゴミ袋は必ず持参し、提供病院の要望に応じて術衣、手袋、スリッパ、氷を追加する。通常、アイスボックス大小1つずつ、トランク2つくらいになる。時にはドナー心評価のための心エコー装置を持参することもある。

## 2.2.4 第三次評価

胸部 X 線写真では、心拡大の有無、胸腔内感染症の有無、胸水、胸部臓器損傷の有無を確認する。脳死患者の心電図 (12 誘導) がまったく正常の心電図であることはまれであり、非特異的な ST 変化や T 波変化は問題としないが、明らかな病的 Q 波または不整脈を認めるものは望ましくない。クレアチニンホスホキナーゼ (CPK-MB) も心筋障害の評価の参考にする。

心エコー図が最も重要で、軽度の房室弁逆流、壁運動の異常 (たとえば中隔の hypokinesis)、わずかな心嚢液は一般的に問題とならないが、房室弁逆流、心室壁運動 (中隔、後壁)、左室駆出率、fraction shortening (FS)、心室容積、心室重量を測定して、心機能がドナー心として適当であるか否かを検討する。

多量のカテコラミンが使用されているときには漸減して心機能が維持されていることを確認する。抗利尿ホルモン (ADH) はアドレナリン (AD) 受容体の親和性を高める作用があるので、ADH を補充するとカテコラミン量を減量できることが多い。第 6 例目の提供者の場合には、脳死判定後 ADH を開始して、アドレナリンの投与量を漸減し、最終的にアドレナリンを中止してから心機能を評価して移植を決定した。このような細やかなドナー心評価を行うためにも移植施設独自の評価システムが必要である。脳死状態でも使用されているカテコラミンが多いと心臓のアドレナリン受容体密度が減少するので、可能な限りカテコラミン使用量を減少させてからドナー心を摘出したほうがよい。

男 45 歳、女 50 歳以上の場合、冠動脈疾患がないことを冠動脈造影等にて確認することが望ましいが、冠動脈造影検査が施行できる提供病院はきわめて少ないので、できない場合には開胸後に行う最終評価の視診・触診に判断を委ねる。明らかな冠動脈硬化がある場合には、触診で硬い冠動脈に触れることができるので、触診は重要である。

第三次評価、開胸後の最終評価により、ドナー心として適当でないと判断され、心臓移植のドナーにならないこともある。極端な場合には、心摘出後、心内を検索して心ドナーとして適当でない場合もあり得るが、一般的には開胸直後の触診・視診で心ドナーとして適当と判断されれば、レシピエントの麻酔導入・執刀が開始される。

## 2.3 ドナー管理

### 2.3.1 循環動態の管理

心機能の保全是、前負荷および後負荷の調節によって行い、ADH を投与 (詳細は後述) して、カテコラミンの投与量を最低維持量 [可能な限りドパミン (DOA) 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  以下] にとどめる。血行動態の目標値は前述のとおり、①収縮期血圧 90 mmHg 以上、②中心静脈圧 (CVP) を 6 ~ 10 mmHg、③時間尿量を 100 ml/h (または 0.5 ~ 3 ml/kg/h) 以上、④心拍数 80 ~ 120 回/分である。

### 2.3.2 ADH 補充療法

ADH の血中濃度が低下すると、①尿崩症<sup>1-3)</sup>、②血管の緊張の低下<sup>1-3)</sup>、③心筋の  $\beta\text{AD}$  受容体の親和性の低下をきたす<sup>4,5)</sup> ため、血行動態が不安定となる。尿崩症のある場合だけ ADH を補充するという報告もあるが、②③を改善させる目的で、尿量が少ない場合も ADH を投与すべきである。開心術後や敗血症の際のショック時に ADH を投与した場合と同様<sup>6)</sup>、ADH を投与すると循環動態が改善する結果、腎機能が改善するので、尿量は逆に増加することが多い。

ADH の投与法は、鼻腔内投与や筋肉注射で bolus に投与するという報告もあるが、最初に bolus で 0.02 U/kg (または 1 U) 静脈投与し、持続的に静脈投与 (0.01 ~ 0.2 U/kg/h または 0.5 ~ 1 U/h) するほうが血行動態は安定する<sup>2,7,8)</sup>。ADH 投与後血行動態が安定すれば、血圧 (収縮期圧 90 mmHg 以上) と尿量 (1 ~ 2 ml/kg/hr 程度) をモニターしながら、ノルアドレナリン (NAD)、AD の順にカテコラミンの漸減を図る<sup>1,2)</sup>。内因性、外因性のアドレナリンが減少してくると心拍数 90 ~ 120 回/分程度に安定する。ADH 開始後、急激に尿量が低下した際には、ADH を減量する。

摘出手術前に ADH を中止する報告も多いが、ADH の中止により急に尿量が増えたり、心筋・血管のアドレナリン感受性が低下したりすると、術中の血行動態が不安定となるので、中止しないほうがよい<sup>1,2)</sup>。

### 2.3.3 複数ホルモン補充療法

米国、カナダのガイドラインでは、4つのホルモン補充療法 [メチルプレドニゾン (15 mg/kg bolus) または少量のヒドロコルチゾン (50 mg, 6 時間ごと), トリヨードチロキシシン (4  $\mu$ g bolus 後, 4  $\mu$ g/h 持続投与), および ADH (1U bolus 後, 0.5 ~ 4 U/h 持続投与), インスリン (1U bolus 後, 血糖を 120 ~ 180 mg/dl に維持)] のプロトコルが推奨されている<sup>9~11)</sup>。カナダのプロトコルでは、左室駆出率 (LVEF) 45% 未満にこれを行う<sup>12)</sup> となっている。この方法で、Rosendale ら<sup>13)</sup> はカテコラミン使用量が有意に減少し、すべての臓器の提供率が増加した結果、1人のドナーからの提供臓器数が増加 (40歳未満で3.8から4.2臓器, 40歳以上で2.5から3.1臓器) し、腎・心臓移植において移植後の1年生存率が有意に増加したと報告している。

しかし、実験・臨床の両面で、1つのホルモンの補充だけの結果をみた報告は少ない。Salim ら<sup>14)</sup> によると、DOA 10  $\mu$ g/kg/min 以上を要するドナーに  $T_4$  を投与し ( $T_4$  使用群: N = 96), DOA の必要性の少ないドナーに  $T_4$  を使用しなかった ( $T_4$  非使用群: N = 27) 際に、提供臓器数が  $T_4$  使用群のほうが非使用群よりも有意に増加 (3.2から3.9臓器) したと報告している。ただし、ADH の使用の有無が記載されていないので、単独の効果かどうかは不明である。

我が国では、甲状腺ホルモンの静脈内投与薬が保険収載されていないこともあり、これまでの脳死臓器提供では ADH の補充のみ (メチルプレドニゾンは摘出手術直前に 1 g bolus 投与のみ、インスリン・甲状腺ホルモンは使用せず) が行われてきた。しかし、2008年の1人ドナーあたりの提供臓器数は6臓器であり、欧米に比して高く、ADH の補正だけでも十分であると考えられるが、さらに効果的なドナー管理を目指して、甲状腺ホルモンの是非を今後検討すべきと思われる。

### 2.3.4 呼吸管理

脳死に至る前後で様々な全身性炎症反応が発生し、また交感神経系が過剰に興奮する (sympathetic/autonomic storm) ために、急性肺障害 (ALI) や成人呼吸促拍症候群 (ARDS) が 15 ~ 20% に発症する。また、前述の除神経の影響で、容易に無気肺となり、丹念に気管内吸引を行わないと肺炎をきたしやすい。また、尿崩症のために、過剰な水分補給を行って血清膠質浸透圧の低下を招くと、肺水腫にもなりやすい<sup>1,2)</sup>。

呼吸条件としては、低  $FiO_2$  かつ PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O で  $PaO_2$  100 mmHg 以上、1回換気量 10 ~ 12 ml/kg かつ最大気道圧 30 mmHg 以下で、 $PaO_2$  を 70 ~ 100 mmHg 以上 ( $SaO_2$  で 95% 以上),  $PaCO_2$  を 30 ~ 35 mmHg (pH = 7.35 ~ 7.45) に保つようにする。酸素投与濃度、1回換気量、PEEP を可能な限り低めに保つことは、肺の炎症性反応を軽減するので、移植後の肺機能を改善させるものと考えられている。

気道の神経反射 (咳嗽反射など) が消失するので、定期的な体位変換と気管内吸引は肺感染症・無気肺の予防に重要である。特に身体の後方に無気肺ができやすい。しかし、脳死になると心臓・血管反射が消失するので、体位変換・気管内吸引 (気道内圧の変動で、肺の血液還流が変動) などで血圧が変動しやすく、気道の管理がしにくい。血行動態が不安定であるとさらに管理が難しくなるので、ADH を補充し、血行動態を安定させることは呼吸管理の面でも重要である。

咳嗽反射がなくなると、深部痰の吸引が不十分になるため、気管支鏡下に気管・気管支内吸引することは重要である。定期的に胸部 X 線を撮り (一般的に 6 ~ 8 時間ごと), 無気肺、肺炎の経過を観察しながら、気管内吸引を繰り返すと、移植肺の状態が改善するだけでなく、肺の提供の可能性が増加する。

### 2.3.5 電解質、ヘマトクリット、血糖の補正

高 Na 血症が肝・腎機能に悪影響を及ぼすことはよく知られている。心臓においても、Hoefler ら<sup>16)</sup> は、Na 130 mEq/L 未満、170 mEq/L 以上のドナーから心臓移植した患者の 1 年生存率は、正常範囲のドナーからの移植患者より有意に低かったと報告し

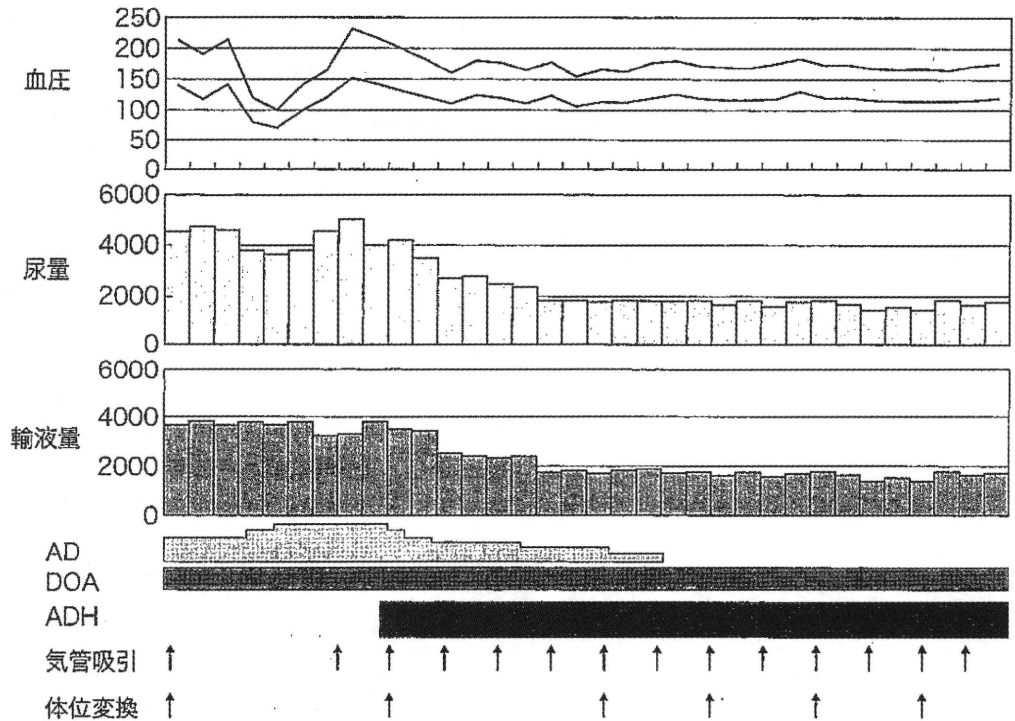


図 2.1 典型的な脳死ドナー管理の一例。AD：アドレナリン，DOA：ドパミン，ADH：抗利尿ホルモン。

ており，Naを正常化することは重要である。高Na血症の補正のためにNa無添加（または低Na）の輸液を行うことが多いが，これだけでは不十分であり，ADHを補正することにより，Na利尿を図ることが重要である。血清Na値は135～150 mEq/Lを目標に補正する。

尿崩症となり，循環血液量が低下すると，多量の輸液がされ，血液が希釈され，低K血症，貧血になりやすい。まずはADHで尿崩症を治療しながら，定期的に血清K値を測定し，中枢ルートからKを補充することが重要である。血清K値を3.8～4.5 mEq/L程度に補正する。短期間の補正を余儀なくされる場合は，シリンジで倍希釈程度のKClを投与（0.2 mEq/kg/h）しなければならないこともあるが，その際は慎重に監視しながら投与する。一般に尿崩症が改善するとともに，血清K値も正常化してくることが多い。

貧血は臓器機能を低下させるので，ヘマトクリットは30%以上になるように輸血する。

脳死になると血中AD濃度が増加したり，様々な炎症反応が起こったりするために，高血糖になりやすい。ADHを補正しても尿量が適正化しない場合には，高血糖を疑う。治療は，まずはブドウ糖無

添加の輸液にし，それでも適正化されないときにはインスリンを持続的に静脈内投与（レギュラーインスリン0.5～1.0 IU/h）する。血糖は，120～180 mg/dlを目標に補正する。

### 2.3.6 体温管理

脳死になると体温調節もできなくなるので，低体温に陥りやすい。特に脳の低体温療法後や，尿崩症で多量に輸液されたときには，顕著となる。35.5～36.5℃を目標に補正する。

### 2.3.7 感染症の管理

脳死となり長期になると，無気肺からの肺炎，褥創・各種カテーテルからの感染症を起こしやすい。したがって，気管内吸引に加えて，褥創予防の体位変換や，各種カテーテル，創部，褥創のケアも大切である。感染が疑われるときには，適宜，細菌検査（できれば培養も）を依頼し，感受性のある抗生剤を投与する。培養には時間がかかるので，塗抹標本の検鏡（グラム染色で十分）が有用である。摘出手術の皮膚切開直前に抗菌薬の血中濃度を高くするた

めに、出棟の1時間前に抗菌薬の投与を開始する。

### 2.3.8 我が国における脳死臓器提供におけるドナー管理の実際

図2.1に、典型的な脳死ドナーの管理例を示す。概略を示すと、尿崩症となり、尿量、輸液が著しく多量で、ADに依存した状態でも、ADHを補充することで、心機能さえ保たれているドナーであれば、ADやNADは中止可能である（逆にADが中止できない場合は、心ドナーに適さないと考えてよい）。血行動態が安定すれば、ADの漸減が可能となり、体位変換や気管内吸引が安全に行えるようになる。

メディカルコンサルタント（MC）が提供病院に赴きドナー管理をするようになった後、脳死臓器提供のほとんどの例でADHが使用されている。多くの例で血行動態は安定し、1人のドナーからの提供臓器数は増加し、MC導入前の4.6臓器から6臓器に増加した。欧米は4臓器に満たない。心臓については、欧米諸国は脳死ドナーの約3割しか心臓の提供がなされていないが、我が国では86例の脳死ドナーから70の心臓が移植され、primary graft failureで死亡していない<sup>15)</sup>。

以上、今後さらに様々な点で管理法が改善される可能性があるが、現時点で最適と考えられる脳死ド

ナー管理について述べた。移植可能臓器を増やし、しかも機能を改善するには、非常に細かな管理を要するが、ドナーとその御家族の御意思を反映するためにも行うべき努力であることを、最後に述べておきたい。

（福寫教偉）

### 参考文献

- 1) Mascia L et al: *Minerva Anesthesiol* 75:125-133, 2009
- 2) 福寫教偉: *Organ Biology* 13 (1):9-23, 2006
- 3) Altura BM et al: *Fed Proc* 36:1853-1860, 1977
- 4) Sakagoshi N et al: *J Heart Lung Transplant* 11:1054-1058, 1992
- 5) Fukushima N et al: *Transplant Proc* 34:2571-2574, 2002
- 6) Ranger GS: *Medical Hypotheses* 59 (3):337-340, 2002
- 7) Kinoshita Y et al: *Pathol Res Pract* 186(1):173-179, 1990
- 8) Iwai A et al: *Transplantation* 48(4):613-617, 1989
- 9) Gifford RR et al: *J Heart Transplant* 5(3):249-253, 1986
- 10) Macoviak JA et al: *Transplantation* 43(6):824-826, 1987
- 11) Kutsogiannis DJ et al: *Can J Anaesth* 53(8):820-830, 2006
- 12) Novitzky D et al: *Transplantation* 82(11):1396-1401, 2006
- 13) Rosendale JD et al: *Transplantation* 5(8):1336-1341, 2003
- 14) Salim A et al: *Clinical Transplant* 21:405-409, 2007
- 15) Fukushima N et al: *Transplant Proc* 41(1):273-276, 2009
- 16) Hofer D et al: *Transplant Int* (E-pub), 2009





## Strategies for Maximizing Heart and Lung Transplantation Opportunities in Japan

N. Fukushima, M. Ono, T. Nakatani, M. Minami, S. Konaka, and J. Ashikari

---

### ABSTRACT

**Introduction.** Because the donor shortage is extremely severe in Japan because of a strict organ transplantation law, special strategies must be established to maximize heart transplantation (HTx) and lung transplantation (LTx) opportunities. The purpose of this study was to review our strategies to identify and manage heart and lung donors.

**Method.** Transplantation doctors themselves assessed their own donor heart and lung function before starting the procurement operation; skillful staff surgeons harvested the organs. Since November 2002, a special transplantation consultant doctor assessed donor organ function to identify useful organs and intensively cared for the donor to improve cardiac and lung function.

**Results.** Only 63 brain-dead donors have been available in Japan. However, 49 HTx (77.7%) and 39 LTx (19 bilateral and 20 single) were performed from 36 donors (57.1%). Thirty-six HTx donors were marginal, requiring sustained high doses of inotropes ( $n = 26$ ), low left ventricular ejection fraction ( $n = 5$ ), cardiopulmonary resuscitation ( $n = 15$ ), and age older than 55 years ( $n = 6$ ). Twenty LTx donors had infected sputa or showed pneumonia using chest X-ray. None of 49 HTx recipients died of primary graft failure (PGF). Patient survival at 3 years after HTx was 98.0%. Although 5/39 LTx died early, including 2 of PGF, patient survival rate at 3 years was 66.9%.

**Conclusion.** Although the number of cases was still small, the availability of hearts and lungs has been high and the transplantation outcomes were acceptable. These strategies may be useful to maximize HTx/LTx opportunities.

---

**H**EART transplantation (HTx) and lung transplantation (LTx) represent established procedures for end-stage cardiac and respiratory failure patients resulting in satisfying long-term results.<sup>1</sup> However, these surgical therapies are continuously limited by a severe donor organ shortage in past years. Therefore, adequate and optimal use of all suitable donor organs is mandatory to increase graft

---

From the Osaka University, Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.

Address reprint requests to Dr. Norihide Fukushima, Department of Transplantation Medicine, Osaka University Hospital, 2-15 Yamada-oka, Suita, Osaka, Japan 565-0871.

availability.<sup>2</sup> In Japan, the donor shortage has been extremely severe compared with other developed countries, because of the strict Japanese Organ Transplantation Law issued in 1997, which requires prior living, written consent for organ donation after brain death. For example since the law was issued only 63 brain-dead donors have been procured in Japan.<sup>3-5</sup> The cardiac donation rate per million population in Japan is only 0.08, whereas it is 7.3 in the United States, 5.3 in Spain, and 0.97 in South Korea in 2007. In 2007 the mean waiting times for HTx or LTx were extraordinarily long in Japan, namely, 1026 days and 1673 days, respectively. These great pressures of the organ shortage and long waiting times have made Japanese transplantation programs consider the use of hearts and lungs that would be considered marginal. The most troublesome issue facing transplantation is the phenomenon of primary allograft failure (PGF). This complication is the leading cause of death in the first 30 days and in the first year posttransplantation in both organs over the world.<sup>1</sup> The use of marginal donor organs may increase the rate of PGF. From this point of view, it is necessary to establish a special donor evaluation and management system to maximize cardiac and lung donor use. The purpose of this study was to review special Japanese strategies to identify and manage heart and lung donors.

#### MATERIALS AND METHODS

All 63 brain-dead donors procured in Japan between October 1997 and December 2007 were retrospectively reviewed in this study. They included 33 men with an age range from 18 to 72 years (mean, 42.5 years). The cause of brain death was cerebral stroke in 38 cases including 36 subarachnoid hemorrhages; 13 head traumas including 10 motor vehicle accidents; 11 asphyxia; and 1 other etiology.

#### Donor Evaluation and Management System

Since organ transplantation from brain-dead donors was started in 1999, every organ team has taken their own skillful physicians to the procurement hospital to evaluate the condition of donor heart and lungs by echocardiography and broncho-fiberscopy (BFS) in the intensive care unit (ICU). Since November 2002, a transplantation medical consultant doctor (MC) has been sent to the procurement hospital to assess donor organ function and identify useful organs. He also intensively cared for and stabilized donor hemodynamics using anti-diuretic hormone (ADH) if required and reduced intravenous catecholamines as much as possible to improve cardiac and lung function as well as prevent treat lung infections before the arrival of the harvest teams.

Marginal donor heart was defined as are with an history of cardiopulmonary resuscitation longer than 5 minutes, left ventricular ejection fraction (LVEF) <50% as defined by transthoracic echocardiography, high inotrope requirement defined as a sustained need for dopamine >10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , or a subject older than 55 years.

A marginal donor lung was defined as coming from a subject with infected sputa or with pneumonia by chest X-ray, hemodynamically unstable, chest trauma, or older than 55 years.

#### Preprocurement Meeting and Procurement Operation

Before starting the procurement operation, all surgeons, anesthesiologists, and nurses gathered in the meeting room to negotiate the types of organs procured, how to obtain each one (eg, dissection/perfusion technique, incision lines, and blood drainage technique), the needed samples (eg, blood, lymphnodes, and spleen), and operative management. Because most Japanese anesthesiologists have never had the management experience from brain-dead donors, MC also helped them to stabilize the donor hemodynamics during the operation. The donor organs were harvested by skillful staff not resident surgeon.

Even if the ratio of arterial oxygen tension to inspired oxygen fraction ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio) was <300, a unilateral lung was transplanted when the  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio of the pulmonary venous blood sampled at the procurement operation was >400.

#### RESULTS

Among 63 brain-dead donors, 49 HTx (79.3%) and 39 LTx (19 bilateral and 20 single) were performed from 37 donors (58.7%).

#### HTx

Forty-nine HTx were performed in 7 centers in 34 men. The age range of HTx recipients was 8 to 60 years (mean, 47.7 years). The underlying disease for HTx was dilated cardiomyopathy (DCM;  $n = 36$ ), dilated hypertrophic cardiomyopathy ( $n = 4$ ), ischemic cardiomyopathy ( $n = 3$ ), secondary DCM ( $n = 5$ ), and a complex cardiac anomaly ( $n = 1$ ). All patients underwent transplantation under status 1 hemodynamic condition; 41 required left ventricular assist support of mean duration of 731 days (range, 21–1446 days). The waiting period for HTx was 29 to 2254 days (mean, 860 days).

Among 49 HTx, 36 donors were marginal, including 24 who had been treated with high doses of catecholamines. The LVEF of 4 donors was <50%. Fifteen had a history of cardiopulmonary resuscitation. Six were older than 55 years.

None of 49 HTx patient died of PGF despite 3 patients requiring mechanical support (2 extracorporeal membrane oxygenation [ECMO] and 1 intraaortic balloon pumping [IABP]) and 2 patients requiring high-dose inotropic support. Two patients died of infections at 3 months and 4 years after HTx, respectively; neither experienced PGF. Patient survival rates at 1, 3, and 9 years after HTx were 98.0, 98.0, and 93.1%, respectively (Fig 1).

#### LTx

Thirty-nine LTx (19 bilateral and 20 single LTx) were performed in 5 centers in 16 men. The age of the LTx recipients was 19 to 58 years (mean, 38.7 years). The underlying disease for LTx was lymphangioliomyomatosis (LAM;  $n = 14$ ), primary pulmonary hypertension ( $n = 10$ ), idiopathic interstitial pneumonia ( $n = 5$ ), bronchiolitis obliterans ( $n = 3$ ), Eisenmenger syndrome (ventricular septal defect in 1 and patent ductus arteriosus in 1),

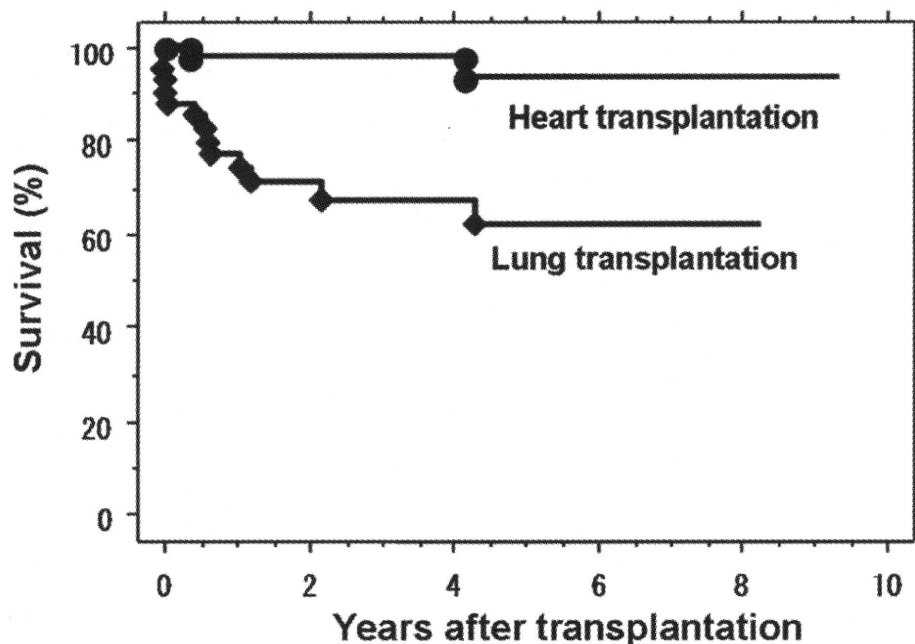


Fig 1. Patient survival after HTx and LTx.

emphysema ( $n = 2$ ), and others ( $n = 3$ ). The waiting period for LTx was 22 to 2345 days (mean, 1056 days).

Among 36 lung donors, 24 donors were marginal: 20 had infected sputa (with pneumonia shown by chest X-ray in 4) and 4 were hemodynamically unstable. Three donors had experienced chest trauma and 5 were older than 55 years. The 5 recipients who died early after LTx included 2 who died of PGF and 3 who died of technical reasons. Patient survival rates at 1, 3, and 8 years after LTx were 76.7, 66.9, and 63.1%, respectively.

#### DISCUSSION

For many years, HTx and LTx have represented established procedures in end-stage heart and respiratory failure patients using the so-called "Traditional Criteria" for an appropriate transplant donor. However, over the past two decades, there has been a considerable increase in the numbers of patients listed for HTx and LTx. Strict adherence to "standard donor criteria" have resulted in an undersupply of available organs thereby significantly extending waiting times and increasing waiting list mortality.<sup>2,6</sup>

As a consequence of the severe shortage of donor organs, as many as possible marginal donor heart and lungs have been used in many countries. However, only 2289 hearts from 8091 deceased donors (25.7%) were transplanted in the United States in 2007. As only 63 brain-dead donors have been procured in Japan for more than 10 years because of the strict Japanese Organ Transplantation Law, only 16 HTx would have been transplanted, if the cardiac donation rate from deceased donors had been same as in the United States. The great pressures of the organ shortage have made transplantation programs consider the use of hearts and lungs that would be considered marginal.

Therefore, an original sophisticated donor evaluation and management system has been established in Japan, including the MC and the preprocurement meeting.

It has been reported that a high serum adrenaline concentration, as is usually observed after adrenaline administration, reduces myocardial  $\beta$ -adrenergic receptor density in brain-dead animals<sup>7</sup> and patients,<sup>8</sup> thereby increasing the risk of PGF after HTx. Therefore, the doses of intravenous catecholamine should be reduced as much as possible. Epinephrine has been recommended as the initial therapy for hemodynamic support and the treatment of diabetes insipidus by the American College of Cardiology,<sup>9,10</sup> due to its catecholamine-sparing effects.<sup>11</sup> Replacement of vasopressin to treat diabetes insipidus is noncontroversial to maintain hemodynamic stability and prevent electrolyte imbalance. A substantial number of brain-dead donors will resolve their focal/regional wall motion abnormalities. Aggressive attempts at hemodynamic stabilization using hormonal resuscitation have resulted in dramatic improvement in the reversibility of cardiac function and in cardiac yield.<sup>10</sup>

The ideal lung donor is one with  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio  $>300$ , positive end expiratory pressure requirement no  $>5$  cm  $\text{H}_2\text{O}$ , clear chest X-ray, age younger than 55 years, smoking history of no more than 20 packs/day, and absence of trauma, surgery, aspiration, malignancy, and purulent secretions. Pathological studies have indicated that bronchopneumonia, diffuse alveolar damage, and consolidation are the most common reasons for rejecting lungs. Given these findings, it is recommended that every lung donor undergo bronchoscopy for therapeutic bronchial toileting, and to isolate potential pathogens to guide antibiotic therapy in both the donor and the recipient.<sup>10</sup>

In conclusion, although the number of transplantations was small, the availability of hearts and lungs has been higher in Japan than other developed countries and the outcomes of HTx/LTx were acceptable. These strategies may be useful to maximize HTx/LTx opportunities in other countries.

#### REFERENCES

1. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-Fourth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2007. *J Heart Lung Transplant* 26:769, 2007
2. Wittwer T, Wahlers T: Marginal donor grafts in heart transplantation: lessons learned from 25 years of experience. *Transpl Int* 21:113, 2008
3. Matsuda H, Fukushima N, Sawa Y, et al: First brain dead donor heart transplantation under new legislation in Japan. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 47:499, 1999
4. Fukushima N, Miyamoto Y, Ohtake S, et al: Early result of heart transplantation in Japan: Osaka University experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 12:154, 2004
5. Bando T, Gate H, Minami M, et al: First registry report: lung transplantation in Japan: The Japanese Society of Lung and Heart-Lung Transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 56:17, 2008
6. Lima B, Rajagopal K, Petersen RP, et al: Marginal cardiac allografts do not have increased primary graft dysfunction in alternate list transplantation. *Circulation* 114(1 suppl):I27, 2006
7. Sakagoshi N, Shirakura R, Nakano S: Serial changes in myocardial beta-adrenergic receptor after experimental brain death in dogs. *J Heart Lung Transplant* 11:1054, 1992
8. Fukushima N, Sakagoshi N, Ohtake S: Effects of exogenous adrenaline on the number of the beta-adrenergic receptors after brain death in humans. *Transplant Proc* 34:2571, 2002
9. Hunt SA, Baldwin J, Baumgartner W, et al: Cardiovascular management of a potential heart donor: a statement from the Transplantation Committee of the American College of Cardiology. *Crit Care Med* 24:1599, 1996
10. Stah VR: Aggressive management of multiorgan donor. *Transplant Proc* 40:1087, 2008
11. Yoshioka T, Sugimoto H, Uenishi M: Prolonged hemodynamic maintenance by the combined administration of vasopressin and epinephrine in brain death: a clinical study. *Neurosurgery* 18:565, 1986