

図の説明

図 1. 眼球断面シェーマ・角膜組織

左：眼球断面シェーマ

右：角膜組織 (HE 染色)

図 2. 全層および層状角膜移植

上段：全層角膜移植。角膜上皮から内皮細胞層の全層を切開（黒線）し、グラフトを移植する。

下段：層状角膜移植。ホスト角膜の実質の一部を残して（黒線での切除）、グラフトを移植する。切開の深さにより、さらに浅層と深層（実質全てを切除し、デスメ膜・内皮細胞のみ残存）とに分ける。

図 3. 角膜混濁に対する全層角膜移植

上段：術前

下段：術後

図 4. モーレン角膜潰瘍に対する治療的層状角膜移植

上段：術前

下段：術後

図 5. 角膜（眼球）の提供の連絡・摘出の実際

図 6. 眼球摘出時間帯の分布

日中の眼球摘出よりも 17 時から 9 時までの夜間帯の方が多いことがわかる。

第2章 基礎医学

移植に関わる臓器・組織の解剖・生理

皮膚

第3章 臨床医学

臓器摘出術と移植術の実際

皮膚

田中秀治 国士舘大学院救急システム研究科 教授

コーディネーションと皮膚の摘出と保存

はじめに

スキンバンクとはヒトから得た皮膚を凍結保存、または培養し皮膚の *viability* を低下させることなく長期間保存し、必要に応じ供給するシステムで、採皮、凍結、保存、供給の4つの作業からなる。スキンバンクで供給される凍結同種皮膚移植は、拒絶反応までの2週間から3週間の一時的な生着でも早期創閉鎖や創傷治癒促進効果を有することから広範囲熱傷患者死亡率を低下させる有効な生体材料として認識されている。

一般社団法人日本スキンバンクネットワーク(以下、NSBN)は日本で唯一の公益スキンバンクネットワークである。1993年の設立以来18年あまり経過し、現在では年間約35例以上のドナーから1,500枚を超える同種皮膚が採皮・保存され、約75例近くの重症熱傷患者に使用されている。

凍結同種皮膚の臨床的効果

凍結同種皮膚移植の効果については、欧米の熱傷センター、また本邦では東京都熱傷協議会をはじめいくつかの報告がある。とくに *burn index* が40~80までの最も救命が難しいレンジにおいて、死亡率が10~20%と大幅な改善を認めている。

同種ヒト皮膚移植の特徴は 1) 同種皮膚の存在により早期の広範囲の感染創切除が可能となり熱傷患者生存率の改善に寄与する。2) 永久生着は10%以下で多くは拒絶性の少ない同種真皮層のみが生着し自家培養皮膚(ジェイス)の使用によい創面を作る。3) 熱傷創からの浸出液の過剰漏出防止や電解質異常の防止4) 細菌感染に強く生体親和性を有する。5) 自家成分と併用すると同種皮膚生着率は改善。一方、欠点として潜在的な感染の危険などがある

スキンバンクドナーの適応

スキンバンクのドナーはいかなる疾患も対象となるものではない。特定の疾患または状態にドナーが該当する場合には、皮膚を採取あるいは利用してはならない。

スキンバンクドナーとしての適応を以下に定める。

a. 生前患者本人による皮膚提供の意志が明らかなもの。あるいは、死後に家族から皮膚提

供のための採皮の同意書が得られているもの。

- b. 年齢は 16 歳から 75 歳を一応の目安とするが、担当医師の判断によって皮膚の状態や健康状態によりこの限りではない。
- c. 異状死体(外因死)の場合、警察医ないし監察による検視が終了しているもの。
- d. 皮膚組織に対する適切なスクリーニング検査を終了しているもの。
- e. 不適応基準に該当しないもの。

スキンバンクにおけるコーディネーターの役割と保存テクニシャンの役割

皮膚の提供から供給までのなかには、1)組織提供時における家族対応コーディネーターの流れ、2)組織提供時における手術室内でのコーディネーターの業務さらに、3)組織保存業務におけるクオリティの高い操作技術の維持と担保 4)凍結同種皮膚の提供 5)バンクを運営する際のクオリティコントロールなどが含まれる

スキンバンクにおけるコーディネーターの役割

具体的には組織提供時のドナー情報への対応やドナーの一次評価ののち、組織提供承諾書の作成、提供承諾からの提供施設や他の組織バンクとの調整とスキンバンクにおける組織の摘出と保存となる。また組織採取術が始まったら、速やかに採取から死後の処置まで行う。採皮手術を行う際にも礼意を損なわないように十分に配慮する。家族対応 Co は採皮部位の確認を行いながら、採皮医に採皮を依頼する。また、部位によって採皮により御体を傷つける可能性が考えられる場合には、採皮を行わないようにする。摘出されたスキンは一時保存液に収納し安全な方法でスキンバンクネットワークまで責任をもって搬送する。

凍結保存作業

長期にバイアビリティを維持するために凍結保護剤を浸漬し-150℃以下で保存する。保存皮膚のパッキングと凍結操作も、なるべく低温に保たれた清潔な部屋(例えばクリーンルーム内)で行う。皮膚のクオリティを保つためにも、パッケージの段階で細菌の混入や増殖をきたさないように操作する。

スキンバンク皮膚の供給と副作用への対応業務

保存された皮膚を使用する際には、「日本熱傷学会スキンバンクマニュアル 2007 年度版」(参考文献)に則り、重症熱傷症例(B I 10 以上又は深達性Ⅱ度熱傷以上で 15%以上の広範囲熱傷)を対象とする。JSBN 加入施設、または未加入の広範囲熱傷を扱う施設より JSBN へ皮膚供給の依頼からレシピエント情報を取得し、皮膚出庫の可否の確認をメディカルダイレクターに確認する。

移植後の凍結皮膚の確認と副作用、有害事象の検討

使用された皮膚はすべて、CQI（継続的クオリティ改善）プログラムにのっとり、事務局へフィードバックが行われる。返却された SHIPPING クオリティ調査用紙を確認し、有害事象がなかったか確認する。有害事象が記載されていたならば、内容を検討し、場合によっては移植施設へ直接問い合わせる。

スキンバンクネットワークのメディカルコントロールとクオリティコントロール

CQI（継続的クオリティ改善）プログラムはスキンバンク業務を行う上で最も重要である。1. 周囲の環境管理、2. 設備、備品の管理、3. ドナー適応の判断基準、4. 採皮、保存、パッキング等の作業過程の管理、5. 試薬、薬品の管理、6. コーディネート業務の管理、7. メディカルディレクターの責任と職員の範囲、などに分けて実施する。

スキンバンクネットワークの将来展望

重症熱傷患者全国的に発生する可能性が高く国民のだれもが享受されるべき治療手段であることから、その潜在的需要は高い。本治療法を無くして他の方法では致死的な極めて重篤な患者を救命し得る治療はないため、同種皮膚移植の保険点数の算定が2010年4月より認められた。今後は保険請求費用を医療機関からスキンバンクネットワークに正しく還元され、健全な体制確保のもとスキンバンクシステムが適正に維持されるように、さらにスキンバンク各部署でのクオリティコントロールを行うとともに全国規模で高度にネットワーク化されたバンクネットワークとしての使命を果たす事が要求されている。

参考文献

田中秀治, 島崎修次:凍結保存皮膚. 救急・集中治療, 第13巻, 総合医学社, 東京, 2001

Richard J. Kagan, Edward C. Robb and Ronald T. Plessinger. The skin bank

齋藤大蔵 他: 日本熱傷学会スキンバンクマニュアル 2007年度版、熱傷 33巻5号: 299-312、2007

第2章 基礎医学

移植に関わる臓器・組織の解剖・生理

骨

成瀬康治、占部憲、糸満盛憲 北里大学医学部整形外科学

I)同種移植骨・靭帯組織

骨移植は、骨形成の誘導、骨癒合の促進、骨欠損部の補てんや力学的支持性の獲得を目的として行われる。同種移植に用いられる骨・靭帯組織は、非生体ドナーの主に下肢から採取される。腸骨、大腿骨、脛骨、腓骨、腸脛靭帯、膝蓋腱付き膝蓋骨、踵骨付きアキレス腱などが採取される。これらの組織には、骨芽細胞、骨細胞、破骨細胞、軟骨細胞、骨髄細胞、脂肪細胞、血管内皮細胞、骨髄細胞、血液細胞成分、造血細胞、骨格筋細胞、腱・腱芽細胞などの細胞成分を含んでいる。これらの細胞は採取、処理・加工、保存の段階で死滅するため、移植骨そのものの生着・成長や移植骨に含まれる細胞による骨形成を期待できない。したがって、移植組織に含まれる細胞成分は処理・加工の段階においてできるだけ取り除かれたほうが望ましい。

採取された骨・靭帯組織はクーラーボックスなどで冷却されながら骨バンクまで運ばれ、 -80°C 一次保管用冷凍庫で一般細菌やウィルス感染症スクリーニングの結果が明らかになるまで一次保存される。全てのスクリーニング結果が陰性であれば、移植のための処理・加工が行われる。欧米諸国では細菌やウィルス不活化のために γ 線照射による処理が行われているが、本邦では放射線照射の代わりに低温加温処理が行われている。低温加温処理の加温条件は、骨組織が有する骨誘導能や力学的強度が比較的保持される 60°C 10 時間あるいは 80°C 10 分が推奨されているが、腱や靭帯を含む移植組織（骨・靭帯、骨・腱複合組織）には低温加温処理は適していない。このため、低温加温処理のかわりに抗菌薬への浸漬による殺菌が行われる。

加工は、骨移植の際に不要である筋組織、軟骨組織や骨膜組織などをボーンソーやグラインダーを用いて丁寧に除去する。骨髄腔に充満する脂肪組織や血液成分などは流水や超音波洗浄機などを用いて除去する。骨組織は移植に適した汎用性の高い形状に切り分けられるが、海綿骨を多く含む骨端部はチップ状、ブロック状に細断されることが多い。人工関節手術に用いられる骨組織は、関節周囲の広範囲骨欠損を修復するため解剖学的形状を保持したままの形状が使用されることが多い。このため、大腿骨は骨幹中央部から切離した近位骨端部、遠位骨端部を含む大きな骨組織として加工される。骨・靭帯や骨・腱複合組織は、靭帯損傷、腱損傷の機能再建のために移植される。

II)骨誘導と骨誘導

骨組織以外の筋組織内など異所性に移植された骨周囲に骨組織が形成されたり、骨を封入したマイクロポアチャンバー周囲に骨が形成されたりすることから、骨基質には骨組織を

誘導する物質が含まれていると考えられるようになり、これを骨誘導と呼ばれるようになった。この物質は、1965年 Urist らにより骨形成タンパク (bone morphogenic protein; BMP) と命名され、後に高岡らにより分離、精製された。骨基質には BMPs 以外にも骨誘導を示す FGFs、PDGF、TGF- β 、IGFs などが存在し、これらの相互作用により骨形成が制御されていると考えられている。

骨伝導は骨誘導に引き続いて起こり、移植骨骨梁間に血管が侵入し移植骨内部に骨形成が進む過程である。多孔、連孔体セラミックやハイドロキシアパタイトなどの人工骨などは骨伝導を期待して設計されている。

このような骨誘導、骨伝導などの過程を経て、移植骨は次第に自己の組織へと吸収・置換されながら移植された局所の力学的要求に応じて再造形される。

第2章 基礎医学

薬理学

薬理作用と薬物動態、薬剤耐性

昇圧剤、集中治療に使用される薬剤

降圧剤、利尿剤、抗腫瘍薬、緩下薬、解熱薬、抗菌薬

感染症に対する薬剤、薬剤耐性

黒川 顕 日本医科大学武蔵小杉病院 院長

I. 薬物の作用

薬物と生物の相互作用には、薬物が生物に及ぼす薬理作用と、生物が薬物に及ぼす薬物動態とがある。

1. 薬理作用

1) 生物が持つ機能の促進と抑制

2) 標的器官への直接作用と間接作用

薬物は生物のある特定の器官（標的器官という）に作用しその機能を変化させる。この作用を直接作用という。直接作用の結果、他の器官の機能に変化が及ぶことを間接作用と呼ぶ。

3) 局所作用と全身作用

4) 主作用と副作用、有害反応と中毒

有用な作用を主作用、有害な作用を副作用という。しかし、例えば抗凝固薬の Warfarin は、血液凝固を抑制する主作用を期待して脳梗塞に用いるが、使用中に脳出血が発症すれば、これは副作用であり、主作用、副作用の分類は紛らわしく、常用量を用いたときに起こる副作用を有害反応と呼ぶことがある。また、常用量以上の大量の薬物を使用することで起こる有害反応を中毒という。

5) 選択的作用と一般作用

薬は原則として特定の器官や組織に選択的に作用するので、これを選択的作用という。一方、多くの器官や組織に同じように作用するのを一般作用という。

6) 薬物依存と耐性

薬を長期間投与していると、その薬に対する欲求が強くなり、投与中止時に精神的混乱や身体症状を起こすことがあり、これを薬物依存という。薬物依存には精神的依存と身体的依存があり、前者だけの場合を習慣、後者も見られる場合を嗜癖という。中止時に生じる精神的・肉体的苦痛を禁断症状という。

一方、反復服用時に効き目が悪くなる現象を耐性という。他の薬に対しても耐性が生じることを交叉耐性、短時間の反復投与による耐性をタキフィラキシーという。

7) 薬物の作用機序

①化学的、②物理化学的、③生化学的、④生理学的、⑤生体内情報伝達系を介する機序、

⑤生体内情報伝達系を介する機序のいずれかにより生物の機能に影響を及ぼす。

8) 用量・反応関係

薬の用量を増していくと、薬理作用が表れ、生体に起こる反応も大きくなるが、ある量以上になると中毒作用が表れ、ついには死に至る。すなわち、用量には無効量、有効量、中毒量、致死量があり、最小有効量、最小中毒量、最小致死量を定めることができる。群としてみた場合の投与量の目安や危険性を示す指標として、50%有効量 (ED₅₀) や、50%致死量 (LD₅₀) がある。LD₅₀/ED₅₀ を治療係数といい、安全度の指標となる。

2. 薬物動態

薬物は吸収され体液中に分布し、作用部位に到達して一定の濃度で存在することで生体に作用を及ぼしてから、生体内で代謝され、何らかの形で体外に排泄される。作用部位での薬物の濃度は、用量、薬物の分布、血中または組織での結合状態、代謝、排泄により決まる。薬物の動態学的特性を規定する因子は、吸収、分布、代謝、排泄であり、経時的な薬物の血中濃度の時間的推移を解析することを薬物動態学という。

II. 脳死判定と薬物の影響

急性薬物中毒により深昏睡および無呼吸が生じたと疑われる場合は脳死判定から除外する。臓器移植法施行細則には、「脳死判定に当たっては、中枢神経抑制薬、筋弛緩薬その他の薬物が判定に影響しないことを確認するものとする」とある。しかし、これらの薬物の名称や、影響が消失する時間は明記されていない。

1. 問題となりうる薬物

1) 中枢神経作用薬

静脈麻酔薬、鎮静薬、鎮痛薬、向精神薬、抗てんかん薬など

2) 筋弛緩薬

2. これらの薬物が投与されている場合の対応

1) 一般的に言えること

①原因、経過、病態を総合的に判断する。

②薬物の血中濃度の測定を行う。最小有効量の半分以下に低下していれば、脳死判定にはほぼ影響が無いと言える。

③薬物の血中濃度測定ができない場合は、当該薬物の半減期を勘案して脳死判定を行う。薬物を中止して3-4日待ってから脳死判定を行うとも言われているが、薬物の半減期には個人差もあるので一概には言えない。

2) 筋弛緩薬

神経刺激装置で刺激を行い、筋収縮が起これば筋弛緩薬の影響が除外できる。

第2章 基礎医学

法医学・医事法学

異状死体

内ヶ崎 西作 日本大学医学部社会医学系法医学分野 准教授

1) 医師法第 21 条

異状死の根拠は医師法第 21 条「医師は、死体又は妊娠 4 月以上の死産児を検案して異状があると認めるときは、24 時間以内に所轄警察署に届け出なければならない」(昭和 23 年)である。異状のある死体が「異状死体」であり、異状とは「法医学的に異常な状況・状態」とされている。

明治 39 年制定の医師法には既に類似の規程があり、犯罪の発見と公安の維持の視点で「死因を調査すべき死体」を「異状死体」として医師に報告義務を課したと考えられている。戦後、GHQ により監察医制度が導入されたが、それは公衆衛生的視点での必要性が加わった「死因を調査すべき死体」に対する死因究明システムであった¹⁾。そして現在、労働や交通災害、保険の適正運用、人権擁護等の様々な面からも死因を調査する必要性が指摘されている。このように「死因を調査すべき死体」＝「異状死体」の内容・概念は時代により変化し、具体的な定義を定めるのは困難なのである。

2) 日本法医学会の「異状死ガイドライン」

定義がない為に混乱も生じており、日本法医学会は平成 6 年に「異状死ガイドライン」を判断基準の一つとして示した^{2) 3)}。異状死を 5 つに分類しているが、最も重要なのは前文に示されている以下の一文である。

「基本的には、病気になり診療をうけつつ、診断されているその病気で死亡することが「ふつうの死」であり、これ以外は異状死と考えられる。」

3) 異状死ガイドラインと診療関連死に関するモデル事業

平成 11 年の都立広尾病院事件以降、異状死ガイドラインの「診療行為に関連した予期しない死亡、およびその疑いがあるもの」が注目され、平成 13 年 4 月には日本外科学会が中心となって「診療に関連した「異状死」について」の声明が出された⁴⁾。これを受け、平成 17 年 9 月より厚生労働省補助事業「診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業」(いわゆるモデル事業)が日本内科学会主導で地域限定で開始された。平成 22 年 4 月以降は一般社団法人 日本医療安全調査機構が事業を引き継いでいる。

モデル事業では、医療施設からの申請により病理解剖と同様遺族の承諾に基づいて解剖による死因調査が行われる。対象となるのは診療行為に関連した死亡事例の中でも過失の疑いが低い事例である。臨床側と病理学、法医学の医師の立ち会いの下に、病理学或いは

法医学の医師が執刀する。解剖後にはカンファレンスが行われて、遺族と当該医療施設に対して説明会が開かれる。

4) 異状死か否かをいつ判断するか

いわゆる大野病院事件に対し、福島地方裁判所は「癒着胎盤という病気で死亡し、行われた医療行為にも過失がないので、異状死ではなく、無罪」(要約)との判決を下した。しかし死因を最終的に病死と結論した後に異状死ではないと判断している点には問題がある。東京都監察医務院では約 13,000 体/年の異状死体を取り扱い、その約 7 割が最終的に病死と診断されている⁵⁾。判決に基づけば、この約 7 割は異状死体ではなくなってしまう。異状死体か否かは、死因確定後に判断するものではなく、死に直面して初期の段階で判断するものである。

5) 変死

明かな犯罪死と明かな非犯罪死の中間が「変死」である。刑事訴訟法第 229 条では「変死者又は変死の疑のある死体があるときは、その所在地を管轄する地方検察庁又は区検察庁の検察官は、検視をしなければならない」とされている。「変死者および変死の疑いのある死体」は異状死とほぼ同義として扱われている。

参考文献

- 1) 越永重四郎. 東京都監察医務院 46 年のあゆみ. 法医学の実際と研究 1992: 35 415-421.
 - 2) 日本法医学会教育委員会. 「異状死ガイドライン」. 日本法医学雑誌 1994: 48(5)、357-358.
 - 3) 日本法医学会. 特別寄稿「異状死」ガイドライン. 日本医師会雑誌 1995: 113(2)、179-181.
 - 4) 診療行為に関連した患者死亡の届出について ～中立的専門機関の創設に向けて～.
<http://www.jssoc.or.jp/other/info/seimei.html>
 - 5) 東京都監察医務院. 事業概要 平成 22 年版 2010.
-

第2章 基礎医学
法医学・医事法学
検視・検案・解剖

内ヶ崎 西作 日本大学医学部社会医学系法医学分野 准教授

1) 検視

刑法第 192 条には「検視を経ないで変死者を葬った者は、10 万円以下の罰金又は科料に処する」、刑事訴訟法第 229 条には「変死者又は変死の疑のある死体があるときは、その所在地を管轄する地方検察庁又は区検察庁の検察官は、検視をしなければならない」とされ、多くの場合検視は警察官が代行している。着衣の状況や死体の外表の観察が行われるが、死体発見場所の状況捜査等も併せて行われる。

脳死下での臓器提供であっても、異状死体に該当すれば検視を避けては通れない。生前のうち警察に対して脳死判定について相談しておく必要がある（「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針（ガイドライン）第 11 の 5（検視等））。

2) 検案

医師が死体を外表から調べて死因や死後経過時間を判断する一連の作業のことである。外表所見と既往歴・家族歴や現病歴、死体を取り巻く種々の環境等を総合的に考慮して死因や死後経過時間を判断するもので、解剖とは区別されている。多くの場合、警察から依頼される。

検案のことを検屍（検死）という場合もあるが、検屍（検死）と検視は同音異義語なので、警察側が行うのが検視、医師が行うのが検案と表現する方が好ましい。

3) 解剖

系統解剖、病理解剖、法医解剖に大きく分類される。

（1）系統解剖

人体構造に関する教育・研究が目的の解剖である。「医学および歯学教育のための献体に関する法律」や「死体解剖保存法第 7 条・第 10 条」等に基づき、本人の意志と家族の承諾が必要である。ホルマリン等を用いて防腐処置が行われ、月単位の期間をかけて行われるのが一般的である。

（2）病理解剖

疾病の進行や治療の効果等を学術的に調査・検証する為の解剖である。「死体解剖保存法第 7 条」に基づき、遺族の承諾が必要である。ほとんどの場合、死後数時間以内に行われる。簡単な外表観察の後に体腔の開検が行われる。臓器は摘出されて肉眼観察された後にホルマリンで固定・保存される。プレパラート標本も作製され顕微鏡による検査が行われる。

(3) 法医解剖

異状死体に対する死因究明の為の解剖であり、司法解剖・行政解剖・承諾解剖に分類される。死亡直後から白骨死体まで様々な状態の死体が対象となる。

司法解剖：犯罪死体またはその疑いのある死体に対して行われる解剖であり、「刑事訴訟法第 168 条」に基づく鑑定の一つである。犯罪の解決・治安の維持等の為に国家権力で行う解剖であり、遺族の承諾に代わり裁判官による鑑定処分許可状が必要となる。大学の法医学医師に嘱託され、費用は国が負担している。外傷や中毒等種々の死因を扱うので、外表所見や血液・尿中のアルコール・各種薬物検査等も重視される。必要に応じ背面や上下肢についても解剖して観察する。

行政解剖：東京都 23 区、横浜市、名古屋市、大阪市、神戸市では、「死体解剖保存法第 8 条」に基づいて都道府県知事が監察医を任命し、その地域における伝染病・中毒・災害により死亡した疑いのある死体、死因が判明しない死体の検案を監察医に行わせ、それでも死因が判明しない場合には監察医の判断で解剖を行う事が出来る。遺族の承諾も裁判官の許可状も不要である。これが監察医制度であり、費用は基本的に地方自治体が負担している。監察医の行う解剖は、公衆衛生上の問題や生命保険、社会補償等の視点から必要性が判断され、「行政解剖」と呼ばれて司法解剖とは区別されている。

承諾解剖：監察医制度が無い地域でも、「行政解剖」と同じ目的の解剖を遺族の承諾（死体解剖保存法第 7 条）に基づいて行うことがある。この解剖を「承諾解剖」（地域によっては「行政解剖」と呼ぶ。費用は行政等が負担していることが多い。身元不明や遺族と連絡が取れない場合、遺族の承諾が得られない場合には施行できない。

「診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業」による解剖も遺族の承諾に基づいて行われる解剖である。

第2章 基礎医学

法医学・医事法学

死体现象

内ヶ崎 西作 日本大学医学部社会医学系法医学分野 准教授

一般的な人の死である心臓死の場合、心拍・血液循環の停止により各組織の酸素化が不可能となる。体液分布は変化し、個々の細胞も死を迎えて、熱産生も停止し、種々の組織構造や生体防御機能が破綻していく。これらにより生じる種々の変化が死体现象（死後変化）である。死後1日程度の間を生じる死後変化が早期死体现象、それ以降に生じてくるものが晩期死体现象である。その進行速度は、季節や地域、気温、乾燥の程度等により異なる。

心臓が停止しても、腎臓では細胞そのものが死ぬまでに時間的余裕があるので、心停止後の臓器提供が可能である。

脳死の場合、酸素化された血液が全身を巡っているのも基本的には一般的な死体现象は生じていない。しかし、脳の死、或いは一時的な心肺停止状態によって個々の細胞は大なり小なりダメージを受け、有効な生命状態のコントロールは徐々に困難な状態に向かっていく。脳死の状態となってから脳死判定までに時間が長くなれば、それだけ臓器の状態も悪化し、移植には適さなくなる。

以下に、一般的な死後変化について述べる。

1) 早期死体现象

角膜混濁：死後、角膜は乾燥と角膜蛋白の変成により次第に混濁していく。死後1～2日で完全に混濁して瞳孔は透見できなくなる。ちょうど、新鮮な魚ほど目が透明で傷んだ魚ほど目が濁っているのと同様の所見である。

死斑：心拍が停止すると、血流が停止して血液がうっ滞する。血液の中の赤血球をはじめとする血球成分は次第に重力に引かれて下方に沈殿する。こうして沈殿した赤血球の色が皮膚を通して見えるようになったものが死斑であり、死後1時間内外から観察される。その後血球は次第に溶血しはじめ、赤血球内の色素（ヘモグロビン）が血液に溶出する。血管組織の脆弱化も進行し、色素は周辺組織に染み出していく。溶血した血球が少なければ、死斑を指で押せば指の形で死斑は消退する。また、体位を仰臥位から腹臥位に変換すれば、背面に現れていた死斑は前面へ移動する。しかし完全に溶血し、周辺組織に色素が染みこんでしまえば、指で押しても色が消える事はなく、体位を変えても死斑が移動することはない（死後1～3日程度）。一酸化炭素中毒や低体温の様にヘモグロビンの色調が変化している場合には、死斑の色調も変化する。

死後硬直（死体硬直）：生前、筋肉の収縮時のエネルギーとなっていた ATP の減少によって生じる筋肉の硬直（死後硬直・死体硬直）のことである。通常、死後1～2時間後から額

関節や首関節から始まり、上半身から下半身の関節へ波及し、死後半日程度で全身で見られるようになる。その後、筋肉蛋白の変成や腐敗等により硬直は緩解し、死後2～3日で全ての関節で緩解する。

体温冷却：熱を産生していた筋肉細胞や肝細胞が死を迎えることで、体温産生が停止し体温は低下し始め、環境温度に近づいていく。

2) 晩期死体現象

自家融解：元々体内にある消化酵素等により組織・細胞が分解されることである。

腐敗：細菌等によって組織・細胞が分解されていくが、実際には自家融解との区別は困難である。主として腸内細菌が血管を介して全身に拡散して腐敗が進行するといわれている。血液の色調の変化（暗赤色～緑色）、腐敗水泡形成、腐敗ガスの貯留、諸臓器の軟化・融解が生じる。

3) 特殊な死体現象（永久死体）

ミイラ化：死体の乾燥が進み、死後変化がそれ以上進行しない状態になったのがミイラ化である。

死蠟化：死体が湿潤した地下や水中に長く放置されていた場合には、脂肪成分等が鹸化されて死蠟化と呼ばれる状態になる。

白骨化：死体の軟部組織が欠損し、多くの骨が露出した状態のことである。

第2章 基礎医学

感染症

高橋公太 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎泌尿器病態学分野 教授

はじめに

臓器移植は、末期臓器不全の根治的な治療であり、その成績は、免疫抑制療法の進歩によりこの十数年で飛躍的に向上した。その背景には新規免疫抑制薬が開発され、臨床応用されて第一の合併症である致命的な感染症の発生が減少したことも大きな要因といえる。一方いまだ臓器移植のイメージが拒絶反応や感染症と同一視して臓器移植という治療に疑問を投げかける人も少なからずいることも事実である。

臓器移植の主な感染症は、その移植臓器が十分機能すれば、移植後半年、特に数ヶ月に集中するので、その時期の感染症に対して予防と治療を講ずればそれほど問題になることはない。

I. 臓器移植と感染症

臓器移植後の感染症は、臓器別というよりもむしろ使用する免疫抑制薬の種類や投与量、移植後の時期、およびレシピエントの生体防御機能の程度などの要因により病態が規定される。また、このような背景により、外因性感染よりも内因性感染、すなわち日和見感染 (opportunistic infection) の形態をとる。

II. 移植患者の易感染性と感染

臓器不全はその臓器機能の低下により、究極的には基礎疾患による症状による様々な病像を呈してくる。これらの症状は代替人工臓器のあるものはある程度回復してくるが、満足すべきものではなく、移植によりこれらが生着した場合のみ、問題が解決される。移植を受ける患者は、術直前より免疫抑制薬を投与され、移植後の日数の経過にしたがって漸減されるものの、移植片が生着している限り原則して、終生、本剤を服用することになる。このため移植患者の生体防御機能は健常者に比べて低下している。

移植患者の生体防御機能は移植後 1～数ヶ月目まで低下し、免疫抑制薬が維持量になると徐々に上昇する。移植初期、すなわち導入期のこの低下は、移植直後から拒絶反応を抑制するため免疫抑制薬の種類や投与量が多いことに起因する。移植後数ヶ月を経過すると拒絶反応の発生率も低下し、移植臓器機能も安定するので、その結果、基礎疾患の病態も改善し、さらに薬剤も少なくなる。すなわち免疫抑制薬が維持量になると生体防御機能は回復してくる。このような面から見ると、移植後数ヶ月までの患者は易感染性宿主 (immunocompromised host) といえる。

III. 時期的にみた移植患者の感染症と治療

移植患者が易感染性宿主であるならば、一体どのような感染症が発生してくるのであろうか。移植患者の感染症の時期的に分けると主に 3 期に分けることができる。すなわち術期、導入期、および維持期である。

周術期は、移植後 1-2 週間で、あらかじめ移植前に感染症がないことをほぼ確認して手術を実施する。また、免疫抑制法が開始された直後であるためそれほど生体防御機能は低下していないので大きな感染症はない。感染が起きるとすれば手術手技や処置などと密接な関係があり、腎移植では尿路感染、肝移植では胆道系感染、心移植や肺移植では肺炎などが置きやすい。したがって病原体は、細菌が多く、治療とすれば抗菌薬が中心となる。

導入期は移植後数ヶ月目までで、この時期は免疫抑制薬の投与量が多く、前に述べたように生体防御機能の低下による日和見感染が多く、主な感染症の 7 割がこの時期に集中する。各臓器移植に共通な感染症の代表としてヘルペス科のウイルス、特にサイトメガロウイルスや EB ウイルスなどの感染症やカリニ肺炎などがあげられる。これらの感染症はひとたび発症すると重篤になるので、予防が何よりも大切である。また、発症した場合は、病原体に対する治療と宿主の生体防御機能の程度に応じた治療をしなければならない。

維持期になると免疫抑制薬も少なくなり、移植臓器の機能も安定し、生体防御機能も回復する。したがってこの時期の感染は健常人の感染症とそれほど変わらない。治療も一般的治療に準ずればよいが、ときに皮膚の防御機能の低下などによる皮膚真菌症やウイルスによる疣贅やさらに皮膚癌を合併することもある。また、細胞性免疫の低下による結核などが見られることがときにあるので、定期健診が必要である。

以上、臓器移植の感染症について総論的に述べた。

第2章 基礎医学

免疫学

献腎移植と組織適合性

高原史郎 大阪大学医学系研究科・先端移植基盤医療学 教授

現在の我が国の献腎移植において、レシピエントの選択基準の一つが組織適合性となっている。大人のレシピエント選択では、組織適合性によるレシピエント選択の第一段階として ABO 血液型の一致が必要条件であり、第二段階の組織適合性として HLA 抗原の不適合数の少ない順で選定される。HLA 抗原の検査はあらかじめ登録時に行われており、血清学的な表記(二桁表記)による選定が通常であるが、実際はより精度の高い遺伝学的な表記(四桁表記)による選定が行われている場合も多い。この場合はドナー候補者も遺伝子タイピングされている。また同時にドナー候補に対する拒絶反応を起こす抗体の有無をクロスマッチ検査によって確認している。

今回は、1)組織適合性と献腎移植成績の関連、2)クロスマッチ検査の現状と課題、について、わが国と欧米諸国の現状を比較検討したので報告する。

I. 組織適合性と献腎移植成績の関連

残念ながら日本の献腎移植においては心停止下での腎摘出が多数である。つまり移植後にレシピエントが血液透析を必要とする、所謂マージナルドナーが多い。その結果、長期生着率は脳死下での同様の条件での摘出例に比べて低く、このマージナルドナーであることによる生着率を低下させる影響が大きいため、現時点では組織適合性と献腎移植の生着率との関連は低い。しかし 2010 年 7 月の改正臓器移植法の施行以降は我が国でも脳死下での摘出が増加しており、組織適合性と生着率との関連においても欧米諸国と同様の関連が今後は予想されている。

そこで、現在世界で最も広範に臓器移植登録と集計を行っている Collaborative Transplant Study(以下 CTS と略す)の結果を、代表である Gerhard Opelz ハイデルベルグ大学教授(現・国際移植学会理事長)の許可を得て紹介する。CTS は 1980 年から 45 ヶ国 400 移植施設から腎・肝・心・脾・肺移植の臨床例の登録を受け付けており、特に組織適合性の解析は重要視している。もう一つの全世界的な臓器移植の登録である米国 Terasaki グループでは、免疫抑制剤の種類と組織適合性が生着率に及ぼす影響、などの詳細なサブ解析は公表しておらず、その意味でも CTS の詳細解析は重要である。

結果の一部を図 1 に示す。現在の免疫抑制療法が広く導入された 1985 以降の初回献腎移植における[HLA Class I + Class II]のミスマッチ数と生着率との相関を示している。14 万例以上という膨大な症例を解析している。ミスマッチ数 0 の場合の移植腎の Half-Life 17.0 年に対して ミスマッチ数 3 の場合の Half-Life 13.7 年、ミスマッチ数 6 の場合の Half-Life 11.2 年と、ミスマッチ数の増加に比例して Half-Life が減少している。移植した腎臓が機能

しているレシピエント数が移植時の半分になる年数が 17.0 年と 11.2 年では移植時期期待値が大きく異なってくる。貴重な献腎を有効に使用するための指標として組織適合の重要性が示されている。米国 Terasaki グループの集計でもほぼ同様の結果が示されている。

II. クロスマッチ検査の現状と課題

2004 年秋、米国の献腎移植関係者に衝撃が走った。OPTN/UNOS からクロスマッチに関する新しい方針が公表され、CDC(細胞障害性試験)によるクロスマッチは「超急性拒絶反応の原因となる IgG 抗体検出」のみ可能であり、低レベル抗体検出には最低限でも AHG-CDC 検査が必要であり、ELISA 法では「補体結合性に依存しなくて、より高感度な検出系」、Flow cytometry 法(Luminex を含む)が最も高感度の検出系である、との内容であった(図 2 参照)。

この OPTN/UNOS の新方針公表以降、全米で急速に高感度試験が普及することになり、現在では欧米のクロスマッチ検査は献腎移植でも生体腎移植でも ELISA 法あるいは Flow cytometry 法がスタンダードになっている。

振り返って我が国の現状であるが生体腎移植では ELISA 法あるいは Flow cytometry 法による HLA 抗体の検出、FCXM (Flow cytometry 法によるクロスマッチ) が既にスタンダードになっている。献腎移植ではまだドナー発生時の、レシピエント候補患者に Flow cytometry 法などの高感度クロスマッチ検査、を行う体制は完全には整備されていない。実際に高感度クロスマッチ検査を施行しなかったことによって献腎移植後に重度の抗体関連拒絶反応を発症し移植腎機能が廃絶した症例も複数認めている¹⁾。これらの症例ではその後の Flow PRA 検査によって術前の CDC 検査では検知されていなかった抗体によって移植腎機能が失われたことが証明されている。しかしこの高感度クロスマッチ検査の献腎移植での完全実施は検体搬送の問題が解決すれば対応可能な状況である。

III. 今後の課題

献腎移植のレシピエント候補患者については登録時の遺伝子タイピングをさらに普及させること、およびドナー候補者についても遺伝子タイピングをさらに普及させ、ドナー・レシピエント共に四桁での登録を標準化することが残された課題である。

むしろほとんどの欧米の国々で 5 年以上前に達成している高感度クロスマッチ検査を献腎移植のスタンダードな検査として普及させることが、より緊急の課題である。既に低感度検査で選択したレシピエントが抗体関連拒絶反応を発症し、グラフト機能廃絶となっている症例も存在する。

さらに、欧米では既に導入されている登録患者全員の HLA 抗体スクリーニングもクロスマッチ検査の補助として重要である。

日本臓器移植ネットワークに登録されている主要な検査施設では既に高感度クロスマッチ検査は生体腎移植において運用されている。前述の検体搬送の問題を克服すれば献腎移

植でも対応可能と考える。

文献

1)佐藤 壯。 腎臓移植における HLA 抗体検査・マイクロビーズ法の原理と実際・移植
Vol.45 No5 pp441-452,2010

図 1: Collaborative Transplant Study(CTS)報告(2011 年 2 月時点のホームページ上での
公開資料)。 初回献腎移植患者における HLA- A,B,DR ミスマッチ数と移植腎 Harf-Llife
年数との関連

図 2 : 2004 年に OPTN/UNOS から公表されたクロスマッチに関する新しい方針

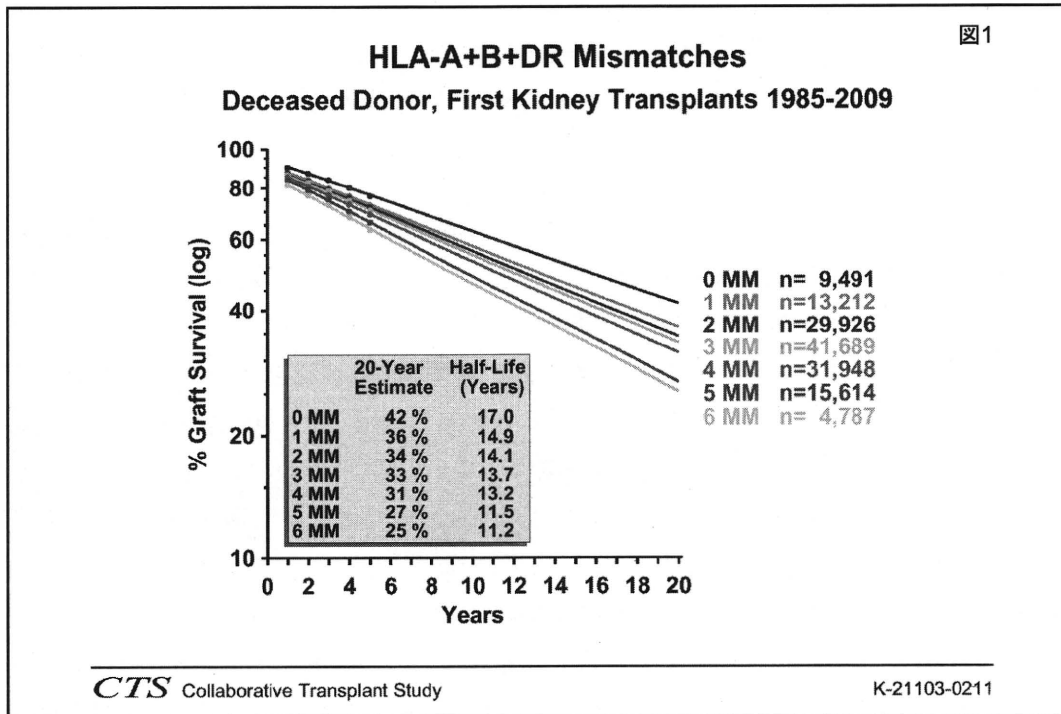


図2

🇺🇸 クロスマッチ検査の意義

クロスマッチは移植の免疫学的危険因子を評価 2004

- (1) 感作歴の有無をAHG-CDC以上の検出法で行う(PRA検査)。
- (2) XMはAHG-CDC / FCXM法, ELISA / Antigen-coated microbeadsで行う。
- (3) XM検査方法による危険因子について評価する。
 - CDC：超急性拒絶反応の原因となるIgG抗体検出
 - CDC-AHG：低レベル抗体検出
 - ELISA：補体結合性に依存しなくて、より高感度な検出系
 - Flow cytometry (Luminex含む)：最も高感度の検出系

(OPTN/UNOS boards as Appendix D to Policy 3 2004)