

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β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ルセオールや利尿剤が使用され、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tone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易い状態となる。このような循環動態を的確に評価するためには、CVPのモニターが重要である。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易いが、SGカテーテルが入っていることは稀である。

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>3)</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（neurological 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 ( $S_{cvO_2}$ ) 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>4)</sup>。

## 2.2 バソプレッシン（抗利尿ホルモン：ADH）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ADHの分泌が低下し、多くは消失する（ADHは末梢の組織でも幾分は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のである。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tone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βアドレナリン (βAD) 受容体へのADの親和性を増加させる作用<sup>5)</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βAD受容体の親和性が低下し、β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、βAD受容体のdown regulationが起り、心筋のβAD受容体密度が減少することになる。

実際、ADHを使用して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、Sakagoshiら<sup>6)</sup>は、雑種成犬の脳死モデルにおいて、ADを投与すると、心筋組織のβAD受容体の密度と親和性が低下することを証明している。筆者ら<sup>7)</sup>は、脳死患者のカテコラミン血中濃度とアドレナリン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。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見られなかった。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% にしか見られないが、血管の tone 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>。

### 2.3 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している<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アメリカ、カナダ、オーストラリアでは推奨している<sup>11-13)</sup>。

### 2.4 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灌流量を減少させたとき起こるはずの心収縮力・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環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、その時には、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易い。

## 3 脳死ドナー管理の実際

### 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 DOA 10  $\mu$ g/kg/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 90 mmHg 以上、②中心静脈圧 (CVP) を 6 ~ 10 mmHg、③時間尿量 100 mL/hr (または 0.5 ~ 3 mL/kg/hr) 以上、④心拍数 80 ~ 120 回/min である。

### 3.2 ADH 補充療法

ADH の血中濃度が低下すると、前述のとおり、①尿崩症、②血管の tone の低下、③心筋の  $\beta$ AD 受容体の親和性の低下をきたすため、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、②、③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>15)</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 ~ 0.02 U/kg/hr または 0.5 ~ 1 U/hr) するほうが血行動態は安定する<sup>10-14)</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、NAD、AD の順にカテコラミンの tapering を図る<sup>1,16)</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/min 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>16)</sup>。

### 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 [メチルプレドニゾロン 15 mg/kg bolus) または少量の hydrocortisone (50 mg 6 時間ごと)、トリヨードサイロニン (4  $\mu$ g bolus 後、4  $\mu$ g/hr 持続投与)、および ADH (1 U bolus 後、0.5 ~ 4 U/hr 持続投与)、インスリン (1 U bolus 後、血糖を 120 ~ 180 mg/dL に維持)] のプロトコールが推奨されている<sup>11)</sup>。カナダのプロトコールで

は、左室駆出率 (LVEF) 45% 未満にこれを行う (図 4-1)<sup>12)</sup> となっている。

この方法で、Rosendale ら<sup>11)</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臓器から 4.2臓器、40歳以上で 2.5臓器から 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見た報告は少ない。Salim ら<sup>13)</sup> によると、DOA 10  $\mu$ g/kg/min 以上を要するドナーにチロキシシン (T4) を投与し (T4使用群: N=96)、DOA の必要性の少ないドナーに T4 を使用しなかった (T4非使用群: N=27) 際に、提供臓器数が T4 使用群のほうが非使用群よりも有意に増加 (3.2臓器から 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 (メチルプレドニゾロ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年のドナー 1人あたりの提供臓器数は 6臓器で欧米に比して高く、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したいと考えている。

### 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) や成人呼吸促迫症候群 (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易い。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

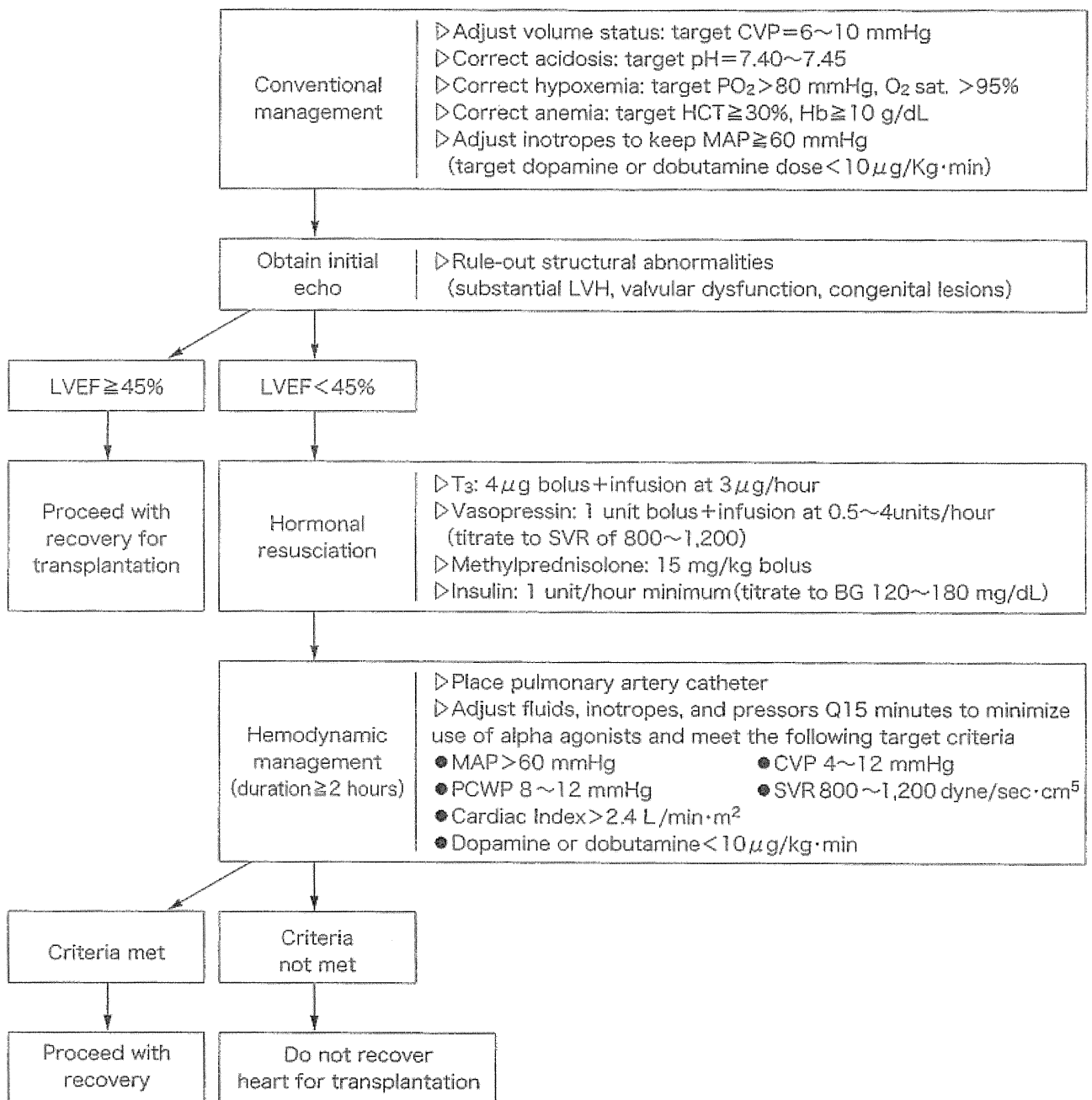


図 4-1 Canadian Council (臓器提供・移植フォーラム) で推奨するホルモン補充療法のプロトコール。文献 12 より引用。

招くと、肺水腫にもなり易い<sup>1,2)</sup>。

呼吸条件としては、低  $\text{FiO}_2$  かつ PEEP 5  $\text{cmH}_2\text{O}$  で  $\text{PaO}_2$  100 mmHg 以上、一回換気量 10 ~ 12 mL/kg かつ最大気道圧 30 mmHg 以下で、 $\text{PaO}_2$  を 70 ~ 100 mmHg 以上 ( $\text{SaO}_2$  で 95 % 以上)、 $\text{PaCO}_2$  を 30 ~ 35 mmHg ( $\text{pH}=7.35 \sim 7.45$ ) に保つようにする。酸素投与濃度、一回換気量、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・無気肺の予防で重要である。特に身体の後方に無気肺ができ易い。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、肺の血液灌流が変動) 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線写真を撮り（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。

片肺が肺炎などで移植の適応とならない場合は、そちら側を下にして、気道内分泌物が健常肺にいかないように工夫する。

### 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、Hoferらは<sup>17)</sup>、Na 130 mEq/L未満、170 mEq/L以上のドナーから心移植した患者の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値を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、多量の輸液がなされるため血液が希釈され、低K血症、貧血になり易い。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/hr）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

な炎症反応が起きたりするために、高血糖になり易い。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/hr）する。血糖は、120～180 mg/dLを目標に補正する。

### 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、低体温に陥り易い。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。

### 3.7 感染症の管理

脳死なり長期になると、無気肺からの肺炎、褥瘡・各種カテーテルからの感染症を起こし易い。したがって、気管内吸引に加えて、褥瘡予防の体位変換や、各種カテーテル、創部、褥瘡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、感受性のある抗菌薬を投与する。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。

### 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4-2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は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tapering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。

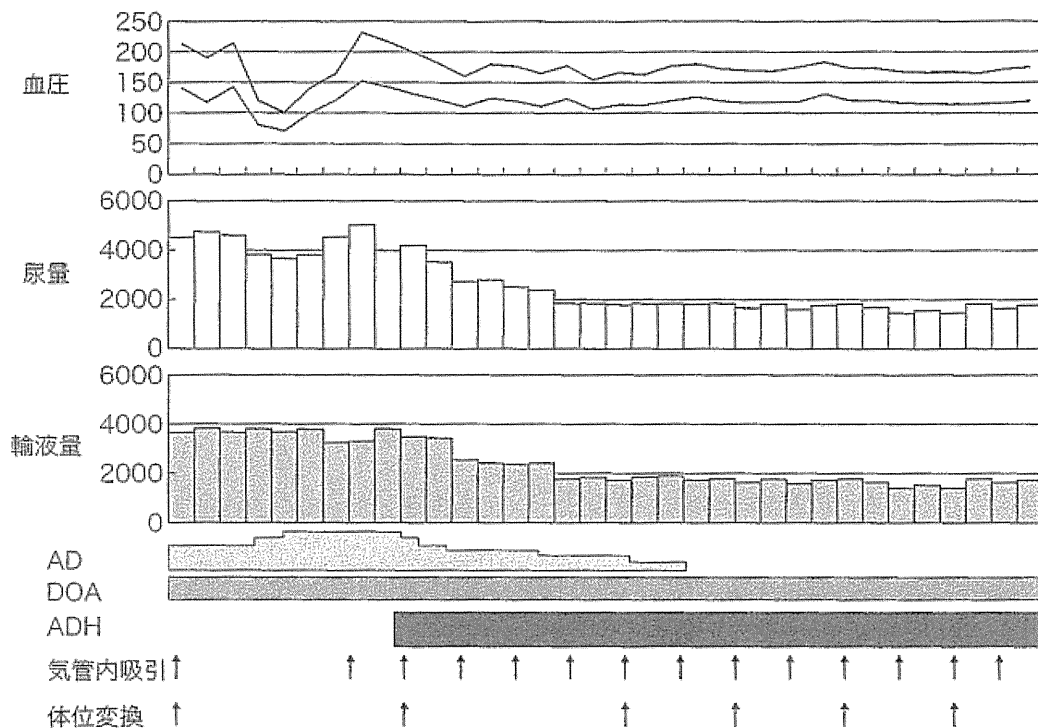


図 4-2 典型的な脳死ドナー管理の一例。AD：アドレナリン，DOA：ドパミン，ADH：抗利尿ホルモン。

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。

脳死臓器提供50例目から無気肺・肺炎の認められるドナーに対して積極的に気管支鏡を行うようになり（6～8時間間隔で気管支鏡を用いて観察しながら気管内吸引）、肺の提供率は有意に増加し、肺移植後のprimary graft failureの発生に差はなかった。肺の提供率が増加したうえ、肺移植後の2年生存率が67.9%から92.6%に有意に増加した。つまり、脳死ドナーの肺管理は、臓器提供数を増やすだけでなく、移植後の肺機能も改善することができるのである。

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、ドナーとご家族のご意思を反映するためにも行うべき努力であることを、最

後に述べてこの章を終了する。

## 参考文献

1. Mascia L, et al: Management of optimize organ procurement in brain dead donors. *Minerva Anesthesiol* 75: 125-33, 2009.
2. 福嶋教偉：日本の脳死ドナー管理 脳死下臓器保存と Viability の観点から《心臓》. *Organ Biology* 13(1): 9-23, 2006.
3. Altura BM, Altura BT: Vascular smooth muscle and neurohypophyseal hormones. *Fed Proc* 36: 1853-1860, 1977;
4. Kinoshita Y, et al: Clinical and pathological changes of the heart in brain death maintained with vasopressin and epinephrine. *Pathol Res Pract* 186(1): 173-179, 1990.
5. Iwai A, et al: Effects of vasopressin and catecholamines on the maintenance of circulatory stability in brain-dead patients. *Transplantation* 48(4): 613-617, 1989.
6. Sakagoshi N, et al: Serial changes in myocardial beta-adrenergic receptor after experimental brain death in dogs. *J Heart Lung Transplant* 11: 1054-1058, 1992;
7. Fukushima N, et al: Effects of exogenous adrenaline on the number of the beta-adrenergic receptors after brain death in humans. *Transplant Proc* 34: 2571-2574, 2002;
8. Gifford RR, et al; Thyroid hormone levels in heart and kidney cadaver donors. *J Heart Transplant* 5(3):249-253, 1986.
9. Macoviak JA, et al: Significance of thyroid dysfunction in human cardiac allograft procurement. *Transplantation*. 43(6): 824-826, 1987.
10. Kutsogiannis DJ, et al: Medical management to optimize donor organ potential: review of the literature. *Can J Anaesth* 53(8): 820-830, 2006.

11. Rosendale JD, et al: Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation* 5(8): 1336-1341, 2003.
12. Novitzky D, et al: Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. *Transplantation* 82(11): 1396-1401, 2006.
13. Salim A, et al: Using thyroid hormone in brain-dead donors to maximize the number of organs available for transplantation. *Clin Transplant* 21: 405-409, 2007.
14. Fukushima N, et al: Failure of rapid autonomic augmentation of cardiac performance in transplanted hearts. *Transplant Proc* 30(7): 3344-3346, 1998 (no abstract available).
15. Ranger GS: Antidiuretic hormone replacement therapy to prevent or ameliorate vasodilatory shock. *Med Hypotheses* 59(3): 337-340, 2002.
16. Fukushima N, et al: Strategies for maximizing heart and lung transplantation opportunities in Japan. *Transplant Proc* 41(1): 273-276, 2009.
17. Hoefler D, et al: Donor hypo- and hypernatremia are predictors for increased 1-year mortality after cardiac transplantation. *Transpl Int* 23(6): 589-593, 2010.

# 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β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>3)</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>4)</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β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>5)</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βAD受容体の親和性が低下し、β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、βAD受容体のdown regulationが起こり、心筋のβAD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、



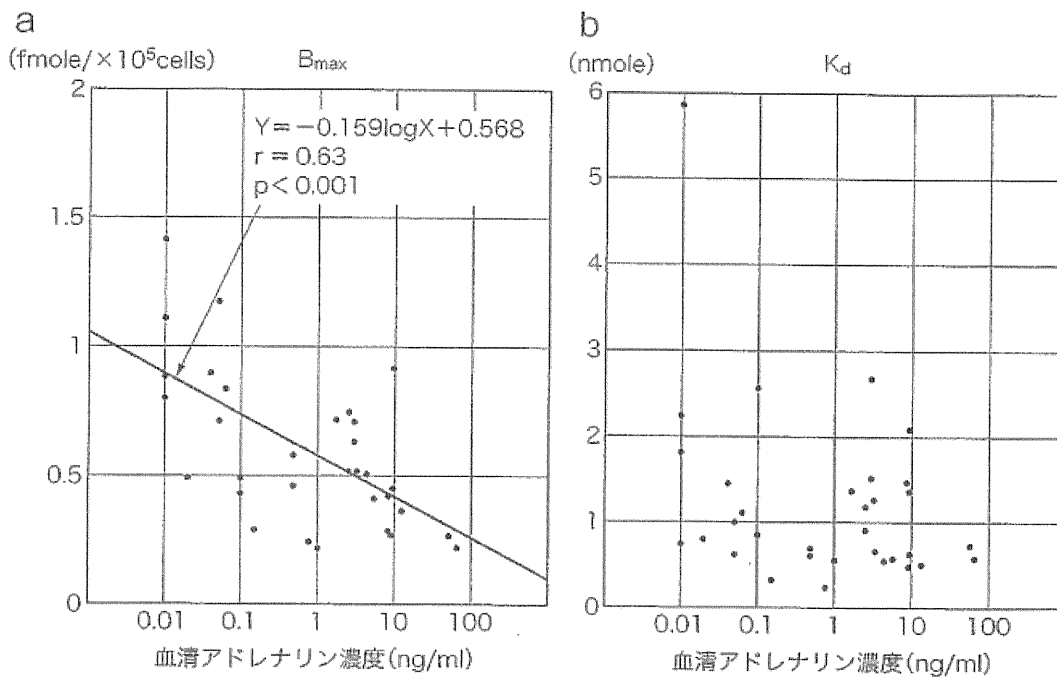


図 1.1 脳死者の血清アドレナリン濃度とリンパ球の $\beta$ アドレナリン受容体の (a) 密度 ( $B_{max}$ ), (b) 親和性 ( $K_d$ ). 血清アドレナリンが増加すると  $B_{max}$  は減少する。(文献7から引用)

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

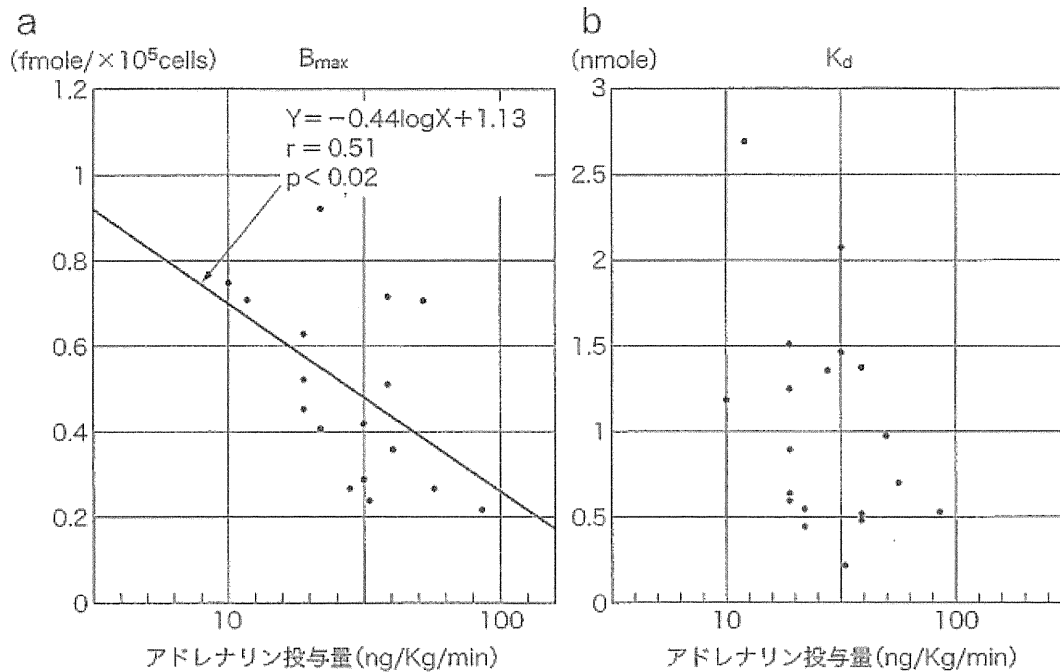


図 1.2 脳死者のアドレナリン投与量とリンパ球の  $\beta$  アドレナリン受容体の密度 (a) ( $B_{max}$ ), (b) 親和性 ( $K_d$ ). 血清アドレナリンが増加すると  $B_{max}$  は減少する。(文献 7 から引用)

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。

(福馬教偉)

## 参考文献

- 1) Mascia L et al: *Minerva Anesthesiol* 75:125-133, 2009
- 2) 福馬教偉: *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っているので、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

・ドナー情報	
↓	第一次評価：ドナー適応基準 ドナーとして妥当か？
・家族の意思確認	
・第1回目脳死判定	
↓	第二次評価：各臓器機能評価 どの臓器が移植可能？
・第2回目脳死判定	
・レシピエント意思確認 初期情報シート(第一・第二次評価まとめ)	
・摘出チーム到着	
↓	第三次評価：各移植施設が評価
・摘出前ミーティング	
↓	最終評価
・臓器摘出	

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)

a)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。
b)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、ピトレスイ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。
c)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MCが直接ドナー評価できなかつた。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(全国数箇所に保管)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、触診で硬い冠動脈を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、心臓摘出後、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

心機能の保全は、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>3,7,8)</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〔メチルプレドニゾロン (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ン (4 µg bolus 後、4 µg/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 µg/kg/min以上を要するドナーにT<sub>4</sub>を投与し (T<sub>4</sub>使用群: N = 96)、DOAの必要性の少ないドナーにT<sub>4</sub>を使用しなかった (T<sub>4</sub>非使用群: N = 27) 際に、提供臓器数がT<sub>4</sub>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 (メチルプレドニゾロ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<sub>2</sub>かつPEEP 5 cmH<sub>2</sub>OでPaO<sub>2</sub> 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<sub>2</sub>を70 ~ 100 mmHg以上 (SaO<sub>2</sub>で95%以上)、PaCO<sub>2</sub>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道内吸引は肺感染症・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・脾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

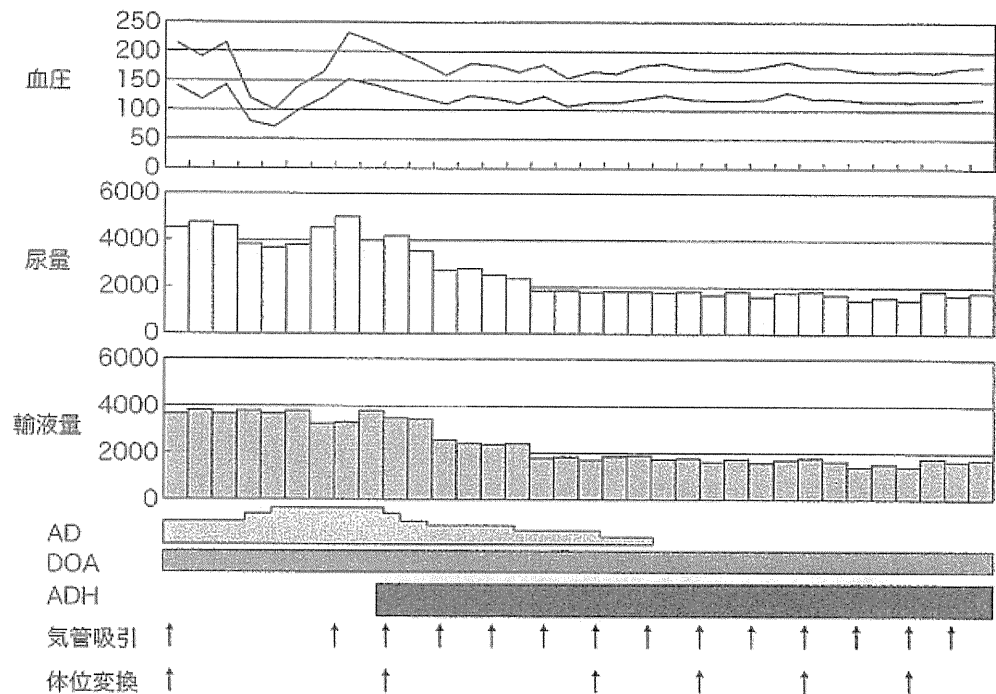


図 2.1 典型的な脳死ドナー管理の一例。AD：アドレナリン，DOA：ドパミン，ADH：抗利尿ホルモン。

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°C 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。

(福島教偉)

### 参考文献

- 1) Mascia L et al: *Minerva Anesthesiol* 75:125-133, 2009
- 2) 福島教偉: *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) Rosendaie 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



## 角膜(保存・シェアリング)

篠崎 尚史, 青木 大

### 1 強角膜切片作製

- 摘出した眼球の入った眼球保存ビンを、70%エタノール等で外部を消毒した後、クリーンベンチ内に置き、蓋を簡単に外せるようにしてベンチ内右側の準清潔領域に置く。
- 中央部に滅菌したドレープにて清潔フィールドを作り、その上に剪刀・鑷子等をあらかじめセットしたキットを置く。左側には強角膜切片保存用チャンバー、保存液を開封し清潔状態で設置する。20 ml 程度のシリンジに生理食塩水を用意し、10 ml のシリンジには両眼用で約 6 ml 程度の抗菌薬(ペニシリン 200,000 U 等)を用意する。滅菌されたメスのブレード 2 枚を清潔フィールド内に用意する。
- 有鉤鑷子で眼球保存ビンより眼球固定器ごと眼球を取りだし、生理食塩水で固定器の上部より徐々に洗浄し、眼球は角膜中央部から輪部、その後に強膜部を洗浄し、なるべく輪部結膜などから角膜中央部への細菌汚染(コンタミネーション)を避けるよう細心の注意を払う。
- 別の有鉤鑷子で眼球の残存している直筋をつかみ、固定器から外し、眼球を幅 25 mm 程度、長さ約 200 mm のガーゼの端に置く。右利きの場合には角膜を上方に向けた位置でガーゼの右端に、左利きの場合には左端に置き、両手で眼球にガーゼを巻く。
- ガーゼごと押さえて立てた上から、生理食塩水と抗菌薬で洗浄しブレードで強膜切開を施す。輪部から約 3 mm 程度までの結膜などを除去する(図 IV.1-2-1)。
- 再度洗浄した後、清潔なブレードで輪部から約 2 mm 程度の強膜を切開する。この際にブドウ膜を穿孔して硝子体が脱出しないように注意する。
- 切開口より角膜剪刀を挿入し、輪部に平行に全周を切開する(図 IV.1-2-2)。
- 角膜鑷子で手前の輪部を保持し、ブドウ膜の中央部をスパーテルで下方に軽く押し下げて、毛様体、虹彩を強角



図 IV.1-2-1 角膜輪部に接した結膜の除去。

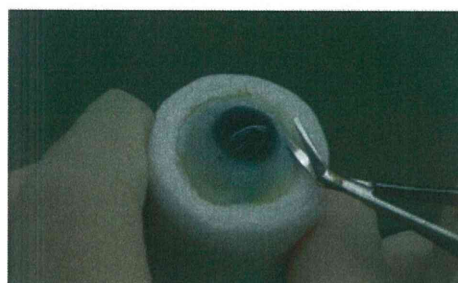


図 IV.1-2-2 角膜剪刀による切開。



図 IV.1-2-3 スパーテルによる角膜剥離。



図 IV.1-2-4 強角膜切片のチャンバーへの保存。

膜から剥離する。一部分が剥離されると角膜中央部に空気が侵入するので、いったん角膜鑷子を外して眼球を少しずつ回転させて再度、同様の方法で毛様体・虹彩を剥離する(図 IV.1-2-3)。

- この作業を全周行い、強角膜が完全に遊離したら、強角膜切片保存用チャンバーに保存液を入れてその中に強角膜切片を入れる。この際に角膜内皮側にも保存液が入るよう注意する(図 IV.1-2-4)。
- 蓋をしっかり閉めたらシールで密閉する。保存液が Optisol GS<sup>®</sup> の場合には、抗菌薬の効果を得るために室温にて約3時間以上静置してから4℃で保存する。

アイバンクでは通常、保存前に以下のスペキュラーマイクロスコプを用いた内皮細胞の評価とその他の角膜評価を行う。

## 2 強角膜切片の評価

強角膜切片の評価は、細隙灯またはスペキュラーマイクロスコプを用いて行う。

### 2.1 細隙灯による評価

チャンバー内では内皮側が上方となっているので、内皮側より低倍率にて角膜および角膜輪部の全体像を観察する。幅の広いスリットを用い、反射が生じやすいので、ビームは15～20度くらいに角度をつけ、角膜全体を観察する。次に、スリット幅を狭くし、ビームの幅を調節し、高倍率で角膜を詳細に観察する。

角膜上皮では、欠損の有無、露出・乾燥の程度、感染巣の有無、角膜実質層では、混濁・浮腫の有無および程度、手術痕・老人環の有無など、デスメ膜では、foldの有無・程度、ストレスラインの有無など、内皮面では、付着物、浮遊物の有無などを評価する。

### 2.2 スペキュラーマイクロスコプによる評価

チャンバーの蓋を確認した位置から、徐々に調節ノブをまわし、レンズを近づけながら焦点を合わせていく。ホルダーを動かし、最も明るい視野の部位で焦点を正確に合わせ、内皮細胞の密度や状態を詳細に観察し、その解析画像を保存する。

表 IV.1-2-1 の項目を記録する。

## 3 強角膜切片保存

角膜の保存法は種々の方法があるが、ここでは、我々の施設における4℃保存法について述べる。

### 3.1 4℃保存法

保存液として、Bausch Lomb社のOptisol GS<sup>®</sup>を使用している。強角膜切片をこの保存液に保存する前に、保存液自体に異常(色調、沈着物、異物)がないか、さらに使用期限を確認する。もし、異常があれば、製造元に報告・返品するが、ロット番号を記載し、アイバンクにも記録を残しておく。特に異常がない場合には、強角膜切片保存後、最低3時間は室温に放置し、抗菌薬を作用させた後、4℃で保存する。保存期間は、強角膜切片作製後1～7日までは特に移植に問題はないが、8～10日経っている場合は、眼科医にその使用について判断を委ねる。その際、手術当日あるいは前日にいったん室温に出し、3時間ほど放置した後、再び、スペキュラーマイクロスコプにて内皮細胞数をカウントするとともに、眼科医により細隙灯にて強角膜切片の状態を評価してもらい、手術に使用するか最終的な決定をする。

内皮細胞密度が基準以下などの理由で有効期限内にあっせんできなかった強角膜切片は、表層角膜移植等に用いられるべく、無菌的に-80℃にて凍結保存しておく。

さらに、移植時には角膜輪部ならびに保存液の培養を移植医に依頼し、その結果を組織評価に加えておくことも必要である。

## 4 シェアリング

角膜を含む眼球のあっせんは、全国54のアイバンクがそれぞれ行っている。アイバンクは各都道府県に必ず1つは存在し、献眼があるとそれぞれのアイバンクが持つ待機患者リストに則り、主に待機期間の長い順にあっせんされる。

しかし、角膜穿孔などの症例が発生した場合は、それぞれのアイバンクでは緊急のあっせんに対応できないこともあり、そのためにシェアリングシステムが構築されている。現在のシェアリングシステムは、日本を北海道・東北、関東・甲信越、東海・北陸、近畿・中国・四国、九州・沖縄の5つのブロックに分け、各ブロックに中核アイバンクを置いている。上記のような緊急あっせん時には、所属ブロックの中核アイバンクを通じて全国のアイバンクに一斉に依

表 IV.1-2-1 スペキュラーマイクロスコープによる評価

1. 角膜ロット番号
2. ドナー情報(性別, 年齢, 死亡時刻, 死因, 既往歴)
3. 摘出情報(摘出時刻, 摘出医師名, 施設名, 搬送者)
4. 保存液名, ロット番号, 有効期限
5. 保存時刻
6. 保存技師名
7. 眼内レンズの有無
8. 角膜の透明性
9. 角膜瘢痕, 浮腫, 老人環の有無
10. 上皮欠損の有無とその範囲
11. Foldの有無
12. Guttataの有無
13. 内皮の polymegathism, pleomorphismの有無
14. Clear zone/Graft size
15. 血清学的検査結果
16. 内皮細胞密度(細胞数/mm<sup>2</sup>), その画像
17. 摘出時に生じた問題点
18. 異物, 浸潤物の有無
19. 記載者名

頼される。対応可能なアイバンクが、緊急あっせんを必要としている医療機関に直接連絡を取り、あっせんを行う。

提供された角膜は、細胞活性を保った状態では7～10日、長くても14日しか保存できず、摘出後検査などに時間を要するのであっせん可能な時間は1～3日程度しかないこ

とが多い。そのため、残念ながらそのアイバンクの待機患者リストに候補者がいない場合がある。このような際には、他のアイバンクで移植候補者がいないか依頼する場合も出てきている。

## 5 角膜移植希望者選択の標準的な基準について(健発0114第5号)

2010年1月14日、各アイバンクのあっせん方法に関する通達が配布された。

2眼の提供があった場合、1眼目は、①親族、②医学的緊急度の高い者、③待機期間の長い者に優先されるが、2眼目は、①親族、②医学的緊急度の高い者、③必要性の高い者、④待機期間の長い者というように、「必要性の高い者」というカテゴリーが追加された。「必要性が高い者」とは、両眼性の高度の視力低下、両眼または片眼の疼痛などをいい、各アイバンクの医学基準委員会等で認められた場合と定義されている。多くの献眼事例において2眼とも提供されるため、今後は、必要性の高い移植希望者に優先的にあっせんできることとなった。

あっせん・シェアリングは、必要としている人に、公平公正に、スピーディーにというのが基本的原則である。そのためには、提供数全体の増加を図るとともに、基準、システムの適切な運用と、定期的な見直しが重要である。

# 腎移植における高用量ミゾリビンの有用性 (第3報)

吉田一成<sup>\*1,2)</sup>, 中川 健<sup>\*1,3)</sup>, 星長清隆<sup>\*1,4)</sup>, 相川 厚<sup>\*1,5)</sup>, 央戸清一郎<sup>\*1,6)</sup>,  
大城吉則<sup>\*1,7)</sup>, 浅野友彦<sup>\*1,8)</sup>, 村井 勝<sup>\*1,9)</sup>, 長谷川 昭<sup>\*1,10)</sup>

*Clinical outcome and efficacy of high dose mizoribin immunosuppression in renal transplantation  
(The 3rd report from MNKT forum)*

近年、腎移植で、高用量ミゾリビン(MZR)併用免疫抑制療法の有効性報告が散見される。多施設共同研究として、高用量ミゾリビン(8 mg/kg/day)と、シクロスポリン、バシリキシマブ、ステロイドの4剤併用の免疫抑制導入による腎移植、30症例での有効性と安全性について引き続き検討した。

これらの平均観察期間は、74.6週、96週での生存・生着率はそれぞれ96.7%、平均血清クレアチニン値(sCr)は1.5 mg/dLであった。有害事象として、CMV-Ag陽性5例(15.1%)、高尿酸血症10例(30.2%)などが認められた。急性拒絶反応(AR)は、8例(26.7%)で発症した。ARの発現率は、MZRトラフ値が2 µg/mL以上の症例では低かったが、逆に2.8 µg/mLを超すと副作用発現率が高い傾向が示された。また、小児では成人にくらべトラフ値が低かった。

高用量MZR 8 mg/kg/dayを用いた4剤免疫抑制薬併用療法は、良好な腎移植臨床結果を示し、重篤な副作用は認められなかった。

Key words: 高用量ミゾリビン, ミゾリビン血中トラフ濃度, 免疫抑制療法, 腎移植, 臨床結果, 有害事象

ミゾリビン(MZR)は、本邦において、腎移植に25年間以上使用されてきた代謝拮抗剤であるが、高用量ミゾリビン併用免疫抑制導入の有効性報告が、近年散見される<sup>1~9)</sup>。

高用量のMZR 8 mg/kg/dayとシクロスポリン(CyA)、バシリキシマブ(BXM)、ステロイド(STR)の4剤併用療法の有効性と安全性について、多施設共同研究での結果を以前より報告してきたが<sup>5,6)</sup>、昨年に引き続き症例数と観察期間が増加したので、検討、報告する。

## 対象と方法

対象は、70歳以下のABO血液型適合(不一致を含む)腎移植患者とした。本研究の参加にあたって、患者本人または家族は十分な説明のあと、理解が得られ、自由意志による文書同意の得られた症例とした。

参加施設は、慶應義塾大学、東邦大学、都立小児医療センター、藤田保健衛生大学、琉球大学、防衛医科大学、北里大学。これらの施設より、2006年6月から登録があった30例について、2010年6月までの4年間の臨床結果と安全性、合併症について、MZR血中濃度測定結果を踏まえて考察した。

血中濃度は、MZRおよびCyAについて測定した。

96週間までの生存・生着率、拒絶反応(発現頻度、種類、程度)、CMV感染症発現率、各種有害事象・臨床検査値異常発生率について検討した。

免疫抑制療法はCyA、STR、BXMと高用量のMZR 8 mg/kg/dayの4剤を併用し、MRZは血清クレアチニン値(sCr)により調整、CyA、STRは各施設のプロトコールによって投与量を調節したが、STRは可能な限り減量し、あるいは投与を中止することを目指した。

## 結果

2006年6月以降、6施設より34症例(東邦大学9例、都立小児総合医療センター9例、慶應義塾大学8例、藤田保健衛生大学3例、北里大学3例、琉球大学2例)が登録され、現在も進行中である。これらのうち、解析できた30例の平均観察期間は、74.6週。男/女は、19/11。平均年齢は、29.8 ± 17.9(2~67)歳で、20歳未満の症例が、9例含まれる。

生体/献腎は、28/2例。移植前の平均透析期間は、2.6 ± 3.1年。ドナーの平均年齢は、53.1 ± 14.1(21~79)、男/女は、13/15。HLA平均ミスマッチ数は、ABが1.7、DRが0.7であった。

メチルプレドニゾロン投与量は、移植直後の21.3 mg/dayから減量され、8週目には5 mg/dayになり、その後も減量され、72週目以降では4 mg/day以下となった。

CyA投与量(CyA血中トラフ濃度)は、術後1週間目では、9 mg/kg/day(247 ng/mL)であったが、4週

\*1) MNKT フォーラム, \*2) 北里大学医学部泌尿器科, \*3) 慶應義塾大学医学部泌尿器科学, \*4) 藤田保健衛生大学医学部腎泌尿器外科, \*5) 東邦大学医学部腎臓学, \*6) 東邦大学小児腎臓病学, \*7) 琉球大学大学院医学研究科泌尿器科学, \*8) 防衛医科大学校泌尿器科学, \*9) 慶應義塾大学名誉教授, \*10) 東邦大学名誉教授