

原 著

京都大学における生体肝移植と輸血管理・ 輸血療法に関する研究 (第1報)

丹羽 紀実^{1,2)} 湯浅 健¹⁾ 木村 晋也¹⁾ 辻 博昭¹⁾
万木紀美子¹⁾ 竹川 良子¹⁾ 菱田 理恵¹⁾ 江川 裕人⁴⁾
田中 紘一⁴⁾ 浅野 弘明⁵⁾ 河村 朋子⁶⁾ 横山 繁樹⁶⁾
前川 平^{1,3)}

¹⁾京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部, ²⁾検査部, ³⁾分子細胞治療センター,

⁴⁾移植外科, ⁵⁾京都府立医科大学医学部看護学科, ⁶⁾京都府赤十字血液センター

(平成15年10月6日受付)

(平成16年3月12日受理)

TRANSFUSION REQUIREMENTS DURING LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION ANALYSIS OF 772 CASES AT A SINGLE CENTER

Norimi Niwa^{1,2)}, Takeshi Yuasa¹⁾, Shinya Kimura¹⁾, Hiroaki Tsuji¹⁾, Kimiko Yurugi¹⁾,
Ryoko Takegawa¹⁾, Rie Hishida¹⁾, Hiroto Egawa⁴⁾, Koichi Tanaka⁴⁾, Hiroaki Asano⁵⁾,
Tomoko Kawamura⁶⁾, Shigeki Yokoyama⁶⁾ and Taira Maekawa^{1,3)}

¹⁾Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, ²⁾Laboratory Medicine,

³⁾Center for Cell and Molecular Therapy, and ⁴⁾Transplantation and Immunology,

Kyoto University Hospital, ⁵⁾Kyoto Prefectural University of Medicine,

School of Nursing, and ⁶⁾Kyoto Blood Center

Living-donor liver transplantation (LDLT) has developed rapidly and is now an important therapeutic procedure for patients with end-stage and irreversible liver diseases. However, LDLT is often associated with massive intraoperative hemorrhage and substantial requirements for blood transfusion. Because of the shortage of organs from brain death donors, the use of LDLT is set to increase throughout the world. We analyzed 772 evaluable LDLT cases from June 1990 to March 2002 at Kyoto University Hospital. Here, we report the prepared quantities of mannitol-adenine-phosphate-added red cell concentrate (MAP), fresh frozen plasma (FFP), and platelet concentrate (PC) for each transplantation and compare retrospectively these preparations and actual requirements as analyzed after surgery. Moreover, we assess the ability of preoperative variables to predict intraoperative blood transfusion requirements in LDLT. We routinely prepare 10 to 20 units of MAP (child: 1 unit/kg, maximum 10 units), 10 units FFP (child: 5 units) and 10 units PC (child: 5 units). This study revealed that these quantities are sufficient for regular LDLT. Significant associations between blood transfused and the following variables; age, diagnosis, preoperative condition, and operation times were demonstrated by the Mann-Whitney χ^2 test. Although no correlation was found between the blood requirements and preoperative laboratory findings overall, more detailed analysis among subgroups is required.

Key words : Living donor liver transplantation, MSBOS, T transfusion, Blood requirements, Preoperative laboratory findings

はじめに

肝移植は高度先進医療として確立され、わが国では現在までに約 2,000 例が実施されている。脳死ドナーはきわめて少なく、99% 以上が生体部分肝移植（以下、生体肝移植）である¹⁾。京都大学医学部附属病院（以下、京大病院）は 1990 年に小児を対象として第 1 例目を実施し、1994 年にはじめて成人症例の生体肝移植を行った²⁾。以降 移植件数は急速に増加し、2000 年には年間 100 例を越す生体肝移植が行われている³⁾。全肝移植が行われる脳死グラフトによる肝移植と異なり、生体肝移植は部分肝移植であるためレシピエントの下大静脈を温存する必要があり、レシピエントの肝臓に対してより綿密な剝離と摘除をおこなう必要がある。とくに、胆管、肝動脈、門脈を病的肝臓の内部にまで入り込んで剝離しなければならない。レシピエントの病んだ肝臓は硬くてもろい。したがって、出血の危険性は脳死患者からの献肝移植と比較してはるかに高く、輸血による補助療法がきわめて重要な役割を担っている。生体肝移植は慢性的な脳死グラフトの不足により、今後わが国のみならず世界的にも増加すると考えられ、輸血部として生体肝移植に対してどのように対処すれば良いかを知る目的で、生体肝移植時の輸血療法について後方視的に検討したので報告する。

対象と方法

対象は京大病院で 1990 年 6 月から 2002 年 3 月までに行われた生体肝移植（ドミノ肝移植、再移植を含む）772 例である。患者体重あたりの輸血量を求め、現在の輸血準備量と比較検討した。2002 年 4 月に生体肝移植に対する MSBOS (Maximum Surgical Blood Order Schedule) の見直しを行った。現在の京大病院での生体肝移植に対する輸血準備量は以下のごとくである。

- ・濃厚赤血球 (mannitol-adenine-phosphate added red cell concentrates ; MAP):
小児 (18 歳未満); 1 単位/kg で最大 10 単位、
成人 (18 歳以上); 10 ~ 20 単位

- ・新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma ; FFP):
小児; 5 単位、成人; 10 単位 (いずれも輸血部で確保、保存)
- ・血小板製剤 (platelet-concentrates ; PC):
小児; 5 単位 (分割製剤を輸血部で作製) または 10 単位 (血液センターで確保)
成人; 10 単位 (血液センターで確保)

さらに対象項目と手術中輸血量の関連性を後方視的に検討し、相関分析と Mann-Whitney χ^2 test によって解析し統計学有意差を $p < 0.05$ とした。今回解析をおこなった項目は、年齢、性別、体重、原疾患、術前状態、ドナーとの続柄、初回あるいは再移植症例、および血液生化学検査 (WBC, Hb, Plt, PT, AST, ALT, LDH, γ -GTP, TP, Alb, T-Bil, D-Bil, Cre, BUN, Glu, CRP) である。

結 果

生体肝移植患者の年齢は 0 歳から 69 歳まで平均 17.2 歳、小児 511 例および成人 261 例、性別は男性 365 人、女性 407 人、体重は 3.1kg から 108 kg (平均 30.6kg) であった。肝移植手術前の状態としては、外来通院中 235 人、入院中 (一般病棟) 301 人、入院中 (ICU) 118 人で、不明 118 人、ドナーとレシピエント間の血液型組合せでは identical (血液型一致) 533 人、incompatible (血液型不適合) 92 人、compatible (血液型適合) 147 人であった。ドナーは、父親 253 人、母親が 316 人で合計 569 人、配偶者 64 人、兄弟 66 人、子供 54 人、ドミノ移植 7 人、その他 12 人で、初回移植症例 738 例、再移植症例 34 例であった。原疾患の内訳を Table 1 に示す。

まず、年次別の症例数と輸血量の変化を示す (Fig. 1)。京大病院では 1990 年 6 月に小児の第 1 例目を行い、1994 年から成人間の移植も行うようになった。年度別の輸血量では小児では 1993 年から 1994 年ごろ、成人例では 1996 年から 1997 年ごろに learning curve と適応症例の拡大によって一過性の増加がみられるが、ともに速やかに改善さ

Table 1 Diagnosis and number of cases of patients receiving LDLT(living-donor liver transplantation)

Disease	No. of cases (%)
Cholestatic disease	465 (60.1)
Biliary atresia (BA)	384 (49.6)
Primary sclerosing cholangitis (PSC)	35 (4.5)
Primary biliary cirrhosis (PBC)	20 (2.6)
Alagille syndrome	17 (2.2)
Byler's disease	5 (0.7)
others	4 (0.5)
Liver cirrhosis (LC)	113 (14.6)
Hepatitis B Virus (HBV)	39 (5.0)
Hepatitis C Virus (HCV)	35 (4.5)
Autoimmune	5 (0.7)
Alcoholic	3 (0.4)
others	31 (4.0)
Fulminant hepatic failure	64 (8.3)
Hepatitis B Virus (HBV)	17 (2.2)
Drug-induced	1 (0.1)
others	46 (5.9)
Neoplastic disease	62 (8.0)
Hepatocellular carcinoma	54 (7.0)
Hepatoblastoma	7 (0.9)
Metastatic liver tumor	1 (0.1)
Metabolic disease	58 (7.5)
Wilson's disease	27 (3.5)
Citruinemia	6 (0.8)
Ornithine transcarbamylase deficiency	6 (0.8)
Tyrosinemia	5 (0.6)
Glycogen storage disease	4 (0.5)
Familial amyloid polyneuropathy	1 (0.1)
others	9 (1.2)
Vascular disease	10 (1.3)
Budd-Chiari syndrome	8 (1.0)
others	2 (0.3)

れ, 1998年以降はMAPでは小児で0.5単位/kg以下, 成人で0.4単位/kg以下, FFPとPCでは小児, 成人共に0.2単位/kg前後のほぼ定常状態となり, その後も緩やかに減少している。また, MAPやPCに比較してFFPは年次別に変動が少なかった。全体として小児の輸血平均量はMAP 8.4単位(0.65単位/kg), FFP 2.5単位(0.19単位/kg),

kg), PC 6.3単位(0.51単位/kg)であった。成人では輸血平均量はMAP 20.9単位(0.38単位/kg), FFP 10.2単位(0.19単位/kg), PC 15.6単位(0.28単位/kg)であった。またそれぞれの中央値は小児においてMAP 5.0単位(0.42単位/kg), FFP 0単位(0単位/kg), PC 0単位(0単位/kg)であった。成人ではMAP 10.0単位(0.19単位/kg), FFP 4.0単位(0.07単位/kg), PC 15.0単位(0.24単位/kg)であった。小児と成人別にMAP, FFP, PCそれぞれの輸血量の分布をパーセントイル・プロットで示す(Fig. 2)。1990年よりの全772症例のデータを後方視的に見ると, 小児ではMAP: 82.7%, FFP: 87.6%, PC: 64.3%(Fig. 2A, C, E)の患者が, 成人ではMAP: 70.2%, FFP: 72.1%, PC: 47.3%(Fig. 2B, D, F)の患者が, 現在の京大病院での血液準備量で対処可能であったと推定される。Fig. 2Eおよび2Fを見ると, 小児で約60%, 成人で約40%もの手術がPCの輸血を必要としなかったことが分かる。PCは有効期限も短く, 他患者への転用も難しいこともあり, 一旦大学へ搬送されたPCは血液センターへの返却も不可能である。したがって, 京大病院では, 血液センターの理解と協力を得て, 生体肝移植のPCに関してのみセンター内で確保し, 必要になった時点で大学病院へ搬送し, 30分以内に供給できるシステムを採っている。生体肝移植の血液準備量の見直しが臨床サイドで十分に理解され, 遵守されるようになった2002年8月から2003年7月までの状況を調べると, 小児(n=41)でMAP: 92.6%, FFP 92.7%, PC 92.6%, 成人(n=43)でMAP: 79.1%, FFP 86.0%, PC 83.7%の症例が準備血液量内で対処可能であった。FFPをみると, 小児で60%以上, 成人で約35%の症例がFFPの輸血を必要としていない(Fig. 2C, 2D)。したがって, FFPは輸血部で保管し, 必要時に5分以内に手術室へ払い出す体制をとるようにした。

次に対象項目別に輸血量を比較した。成人に比べて小児ではMAP, PCについて有意に必要量が多かった($p < 0.001$, Fig. 3)。性別, 体重およびドナーとの続柄では輸血必要量との相関は認めな

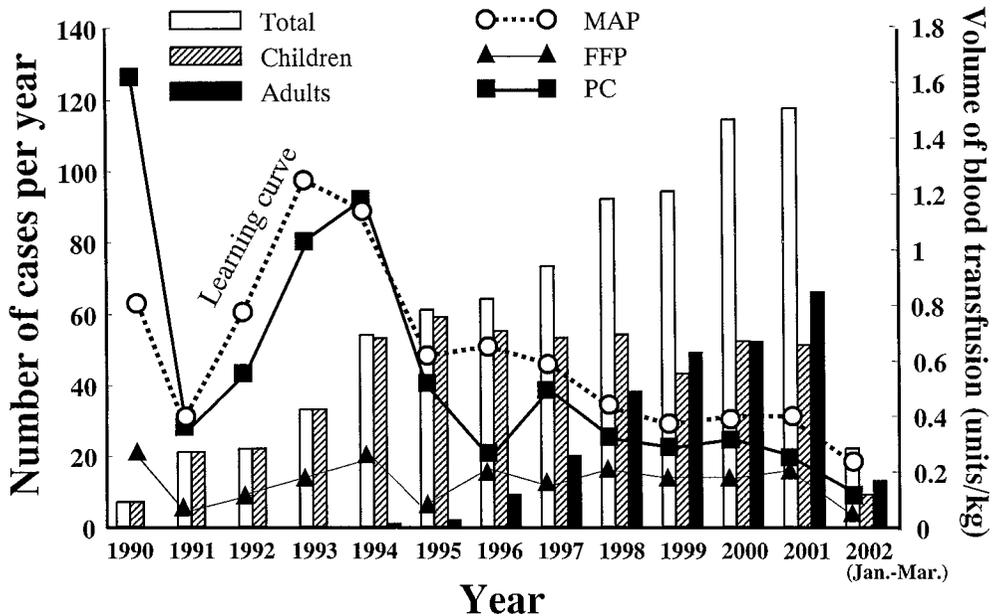


Fig. 1 Annual changes in the number of LDLT patients and blood requirements at Kyoto University Hospital (from 1990 to 2002). Open, shaded and closed bars indicate the numbers of LDLT cases per year, and of patients under and over 18 years old, respectively. Blood transfusion volumes are indicated as units/kg. Open circle, closed square, and closed triangle represent MAP, PC and FFP, respectively.

かった。原疾患では先天性胆道閉鎖症 (Biliary atresia : BA) (MAP, PC : $p < 0.001$) および Budd-Chiari 症候群 (MAP : $p < 0.001$) は他疾患に比較して有意に多くの輸血量を必要とした (Fig. 4)。また、術前に入院状態にある患者は在宅患者に比べて多くの輸血量を (MAP, FFP, PC : $p < 0.001$)、集中治療室 (intensive care unit : ICU) 入院患者は一般病棟入院患者に比べて多くの PC 輸血を必要とした (PC : $p < 0.001$, Fig. 5)。さらに、再移植症例では初回移植症例と比較して有意に多量の輸血量を必要とした (MAP : $p < 0.001$, PC : $p < 0.001$, Fig. 6)。しかし、全症例を対象に、移植前の血液生化学データと MAP, FFP, そして PC の輸血必要量との関係を相関分析によって解析したところ有意差はみられなかった (Table 2)。

考 察

生体肝移植は、脳死グラフトが圧倒的に不足するわが国ではとくにさかんに施行され、現在では

手技的にも確立し保険適応も認められている。現在、生体肝移植の術式と術後管理を学ぶべく、国内および世界各地から京大病院へ見学者や研修生が多数訪れている。生体肝移植はわが国のみならず中国や台湾などアジア諸国、欧米を含め世界的にも今後一層増加すると考えられる。実際、米国でも小児に対する脳死肝グラフトの不足から生体肝移植が急激な勢いで増加しつつある。京大病院では 1990 年に第 1 例目が施行され、2003 年 6 月現在で 960 症例を数え、単一施設としては世界最多である。このような状況を鑑みれば、生体肝移植における輸血療法についてできるだけ多くの情報を整理して解析し、その指針を早急に示すとともに、貴重な医療資源である献血を大量に使用する生体肝移植の輸血療法の妥当性を社会に対して説明しなければならない。その責務はわが国において最大の症例数を経験してきた京大病院にあると考え、生体肝移植における輸血療法のデータ

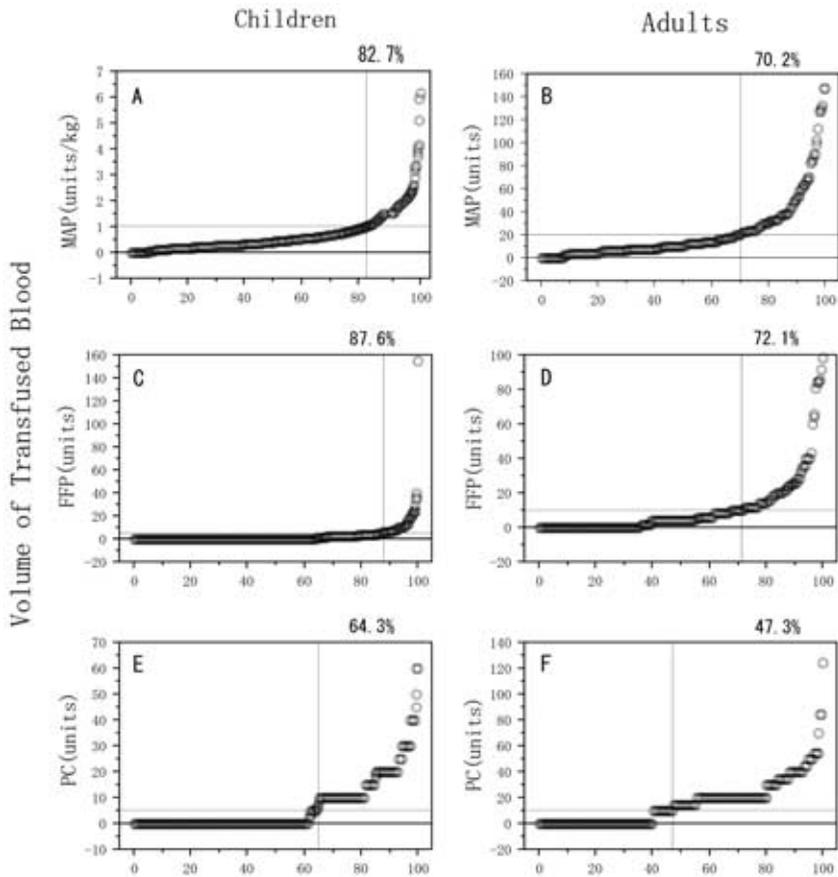


Fig. 2 Percentile plots for the volume of blood transfused for LDLT. Plots for patients under 18 are shown in A (MAP) C (FFP) and E (PC) and over 18 in B (MAP) D (FFP) and F (PC) The horizontal lines indicate the present volume of blood preparations for LDLT at Kyoto University Hospital.

を解析した。

脳死肝移植患者における術前因子と輸血量との相関性を求めた研究は散見される。Steib⁴⁾や Findlay⁵⁾らは輸血量の移植前の予想は困難で、臨床で用いるには正確性に乏しく、患者の術前因子よりも手術手技などの手術中因子に大きく左右されると報告している。しかし、われわれは生体肝移植における輸血量を予知できないか、あるとすればその指標は何かという観点から検討した。その結果、われわれの現在の生体肝移植に対する輸血準備量は後方的に算出した輸血量と比較しても妥当なものであり、最近の症例で検討してみても約

80%～90%の症例で準備量以内にて対処可能であることが示された。

しかし、今回の解析結果では、小児生体肝移植の代表的な疾患であるBAや、患者の術前状態や再手術症例などにおいて輸血量の有意差を認めたものの、全症例を対象とした場合、輸血量と血液生化学データとの相関は認められなかった。また、小児症例は成人症例に比べて輸血量が多い結果が得られたが、血液製剤の標準的な内容量が小児を対象に作製されていない点を考慮する必要がある。Fig. 2を見てみると、たとえばMAPの輸血量が、小児で1単位/kg以上、成人では20単位

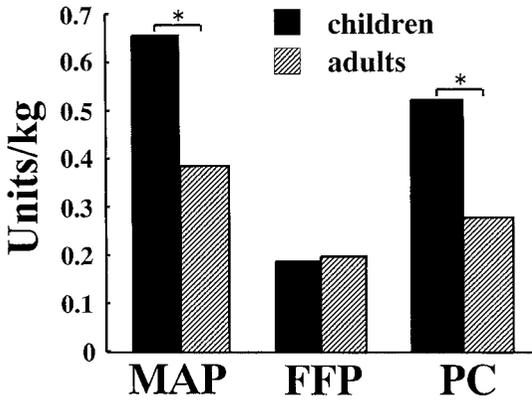


Fig. 3 Comparison of blood requirements between child and adult LDLT patients. Closed and shaded bars represent patients aged under and over 18 years old, respectively. Asterisks indicate statistically significant differences between the groups ($p < 0.001$)

以上の通常準備量を超えた症例が、1990年からの全772症例で見れば各々17.3%および29.8%、2002年8月から2003年7月までの1年間の集計では各々7.4%および20.9%認められている。このことから、とくに臨床の現場で問題となる、輸血必要量が大量になると推定される症例を術前に把握できる血液生化学的指標を検討する必要があると考えられる。多量の輸血を必要とした症例では肝移植そのもの予後も悪いと言う報告⁶⁾もあるが、今後これらの多量輸血例に関しての危険因子を移植手術前に把握することは非常に重要と思われ、さらなる検討が必要と考えられた。一方、MAPやPCに比較してFFPは年次変動が少なかった。これは肝移植後ただちに凝固系の回復がみられ、過凝固による血栓症の合併を防ぐ意味で、当院ではFFPの使用を可及的少量にしてきたためと考えられる^{7,8)}。FFPは標準的リスクの生体

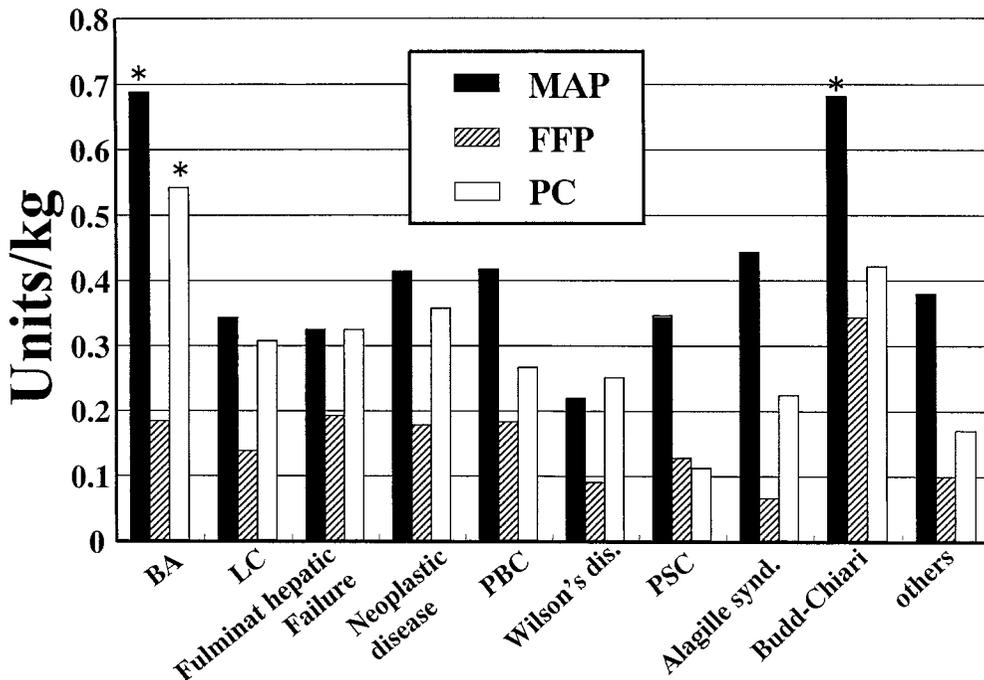


Fig. 4 Comparison of blood requirements by LDLT indication. BA : biliary atresia, LC : liver cirrhosis, PBC : primary biliary cirrhosis, PSC : primary sclerotic cholangitis. Closed, shaded and open bars represent MAP, PC and FFP, respectively. Asterisks indicate statistically significant differences between the groups ($p < 0.001$)

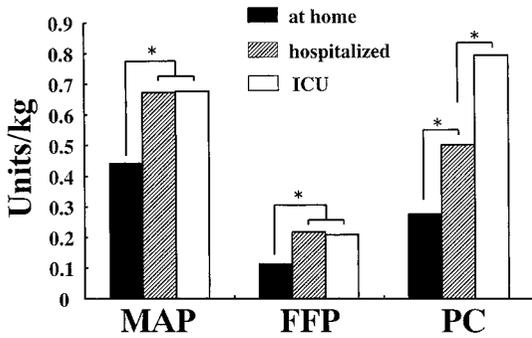


Fig. 5 Comparison of blood requirements among pre-operative conditions of LDLT patients. Closed, shaded and open bars represent patients waiting at home, hospitalized in a regular ward and in the intensive care unit (ICU) respectively. Asterisks indicate statistically significant differences between the groups ($p < 0.001$)

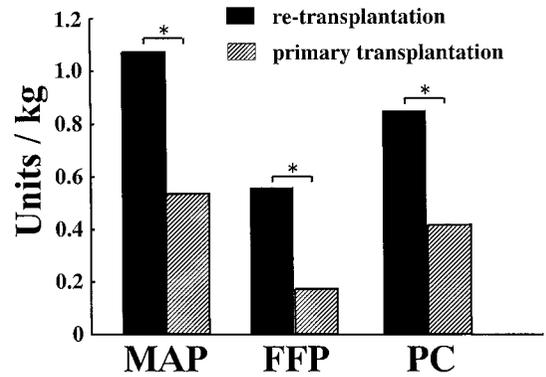


Fig.6 Comparison of blood requirements between primary and re-transplantation cases. There is a significant difference in blood requirements between these two groups. Closed and shaded bars represent re-transplantation and primary transplantation, respectively. Asterisks indicate statistically significant differences between the groups ($p < 0.001$)

Table 2 Correlation coefficient between blood requirement and preoperative variables

	Age	BW(kg)	CRP	WBC	Hb	Plt	PT(sec)	AST	ALT
MAP	0.188	0.270	0.194	0.048	0.144	0.059	0.062	0.048	0.034
FFP	0.110	0.059	0.096	0.009	0.112	0.095	0.114	0.064	0.002
PC	0.147	0.204	0.140	0.022	0.106	0.122	0.094	0.027	0.031
	LDH	γ GTP	TP	Alb	T-Bil	D-Bil	Cre	BUN	Glu
MAP	0.046	0.029	0.031	0.039	0.207	0.178	0.067	0.051	- 0.004
FFP	0.063	0.074	0.015	0.006	0.089	0.088	0.023	0.075	0.059
PC	0.078	0.110	0.085	0.069	0.229	0.132	0.042	0.039	0.032

肝移植の場合、10 単位の準備量でほぼ十分であると考えられる。

生体肝移植は出血量が多く、手術にあたって多量の輸血準備が必要であり、いきおい血液センターに多大の負担をかけることになる⁹⁾。われわれは2002年4月に輸血の準備量をあらためた結果、血液センターに一度に20単位以上のMAPを発注する回数は激減した(Fig.7)。貴重な医療資源である献血を有効に利用するためにも、医学の進歩とともに、その都度MSBOSを見直す必要があると考えられた。加えて、輸血管理24時間体制の早急な構築¹⁰⁾、またFFPを手術室に運び込ま

ず、輸血部保存とし必要量のみ手術中に解凍・使用することが必要であろう。また、血液センターの協力を得て、有効使用期限の短い血小板製剤は血液センターに発注のみを行い、必要時に手術中に配送できるようにした。

このように輸血を管理する側から臨床の現場に積極的に働きかけ、実際のデータを解析して臨床サイドに示すことで移植外科医、麻酔医の理解と協力を容易に得ることができた。現在、MAPの輸血はHtで20%~25%、PCの輸血は5万/μLを指標に、またFFPは術中にAT-IIIを測定しながら70%を目安に使用している。生体肝移植手

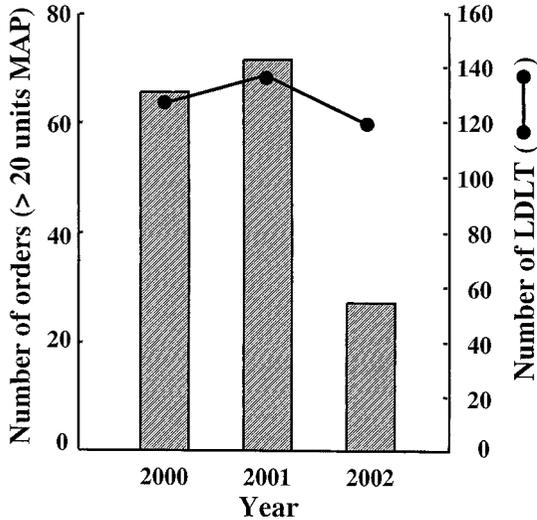


Fig. 7 Changes in number of blood orders over 20 units per one patient per day to Kyoto Blood Center.

術時の輸血管理においては、血液センターと輸血部間で密に情報交換を行い、緊急時には即座に対応できる供給体制を確保しておくことが肝要である。加えて、輸血部技官・教官は臨床の現場に向向いて回診やカンファレンスなどに参加して、外科系主治医との間につねに良好なコミュニケーションを維持し、生体肝移植という治療法の特殊性と輸血療法・輸血管理の重要性を互いに理解すれば、貴重な献血の有効利用が推進でき、また臨床に役立つあたらしい輸血検査法の開発にも繋がると期待される。

結 語

京大病院における生体肝移植に対する輸血管理と輸血療法を述べた。原疾患により必要とする血液量は異なること、再移植症例では輸血量が多くなること、待機的手術と緊急手術では輸血量が異なることなどを明らかにしたが、症例全体を通した統計解析結果では、個々の症例の輸血量と血液生化学検査成績とのあいだに相関を認めなかった。しかし、生体肝移植に対する輸血管理を行う上でとくに問題となるのは、多量の輸血を必要と

する症例を術前にいかに把握するかということである。今後、多量の輸血を必要とした症例に関して、血液生化学検査から見た危険因子を統計学的に詳しく解析し、さらなる検討を行いたい。

(*本論文の要旨は、第51回日本輸血学会総会(小倉、平成15年5月29日)の一般講演、および第27回日本血液事業学会総会(京都、平成15年9月19日)の公開講座にて発表した。)

文 献

- 1) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告。日本移植学会誌，37：245-250, 2002.
- 2) 上本伸二，他：小児生体部分肝移植。臨床外科，55：55-59, 2000.
- 3) 笠原群生，他：わが国における肝移植の現状と展望。消化器外科，25：277-282, 2002.
- 4) Steib, A., Freys, G., Lehmann, C., Meyer, C. and Mahoudeau, G.: Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Can. J. Anaesth.*, 48: 1075-1079, 2001.
- 5) Findlay, J.Y., Rettke, S.R.: Poor prediction of blood transfusion requirements in adult liver transplantations from preoperative variables. *J. Clin. Anesth.*, 12: 319-323, 2000.
- 6) Mor, E., Jennings, L., Gonwa, T.A., Holman, M.J., Gibbs, J., Solomon, H., Goldstein, R.M., Husberg, B.S., Watemberg, I.A. and Klintmalm, G.B.: The impact of operative bleeding on outcome in transplantation of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 176: 219-227, 1993.
- 7) Dupont, J., Messiant, F., Declerck, N., Tavernier, B., Jude, B., Durinck, L., Pruvot, F.R. and Scherpereel, P.: Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma. *Anesth. Analg.*, 83: 681-686, 1996.
- 8) Stahl, R.L., Duncan, A., Hooks, M.A., Henderson, J.M., Millikan, W.J. and Warren, W.D.: A hypercoagulable state follows orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 12: 553-558, 1990.
- 9) 河村朋子，他：生体肝移植における輸血。血液センターの立場から。血液事業，23：69-74, 2000.
- 10) 万木紀美子，他：京都大学病院における輸血検査24時間体制の構築過程から学んだこと。日本輸血学会雑誌，49：673-677, 2003.