

肺移植における血液製剤準備量と使用量

浅野 尚美 池田 亮 小郷 博昭 藤井 敬子 杉山 暖子

池田 和真 小出 典男

岡山大学病院では、1998年に本邦初の生体肺移植が行われて以降2009年3月までに52例の生体肺移植と15例の脳死肺移植の計67例の肺移植が行われた。特に脳死肺移植では、限られた時間内に血液製剤を準備する必要があり、これまでの肺移植における血液製剤使用量から術前準備量について検討を行った。

赤血球製剤の平均準備量は57.4U、平均使用量は33.5U、C/T比（交差試験単位数/輸血血液単位数）1.73であった。FFPの平均準備量は43.3U、平均使用量は19.4Uで、PCの平均準備量は27.7U、平均使用量は19.8Uであった。両肺移植の平均血液使用量が、赤血球製剤37.9U、FFP21.8U、PC22.8Uであったのに対し、片肺移植の平均血液使用量は、赤血球製剤11.5U、FFP7.0U、PC4.5Uで有意差が認められた。また、赤血球製剤を100U以上準備した症例が5例あり、全て両肺移植で、うち3例が脳死移植であった。

肺移植では、症例毎の癒着の程度の相違等で一律の血液準備量の決定は難しいと考えられるが、今回の肺移植における血液製剤使用量の検討から血液の必要量については、両肺移植か片肺移植であるか、恐らく、人工心肺の使用の有無が大きな因子であることが示唆された。また、緊急の脳死肺移植や大量の血液製剤準備に対応できるよう、日常的に異型適合血の選択を含めた緊急時の対応と診療科等との連携を深めることが必要であると考えられた。

キーワード：肺移植，輸血，両肺移植，片肺移植，人工心肺

はじめに

1997年10月に臓器移植法が施行され、脳死ドナーからの臓器提供による臓器移植が可能となったが、脳死ドナーによる臓器提供が少ない我が国では脳死移植が行われる機会が少なく、特に肺移植においては断念せざるを得ない症例が多い。日本臓器ネットワークへの肺移植希望者の新規登録数は、1998年の登録開始以降、最近では年間40例前後で、肺移植適応患者数は年々増加している。また、日本国内で生体肺移植・脳死肺移植を合わせて、2007年末までに105例の肺移植が行われており、ここ数年10数例/年で推移している¹⁾。

当院においては、1998年10月に本邦初の生体肺移植が行われ²⁾、以降、50例を超す生体肺移植が行われている。また、2002年1月には、脳死肺移植も行われ、2009年3月までに、生体・脳死肺移植合わせて60例を超す肺移植が行われている。生体肺移植においては、比較的待機手術として行うことができるため、術前の輸血検査及び血液製剤準備は余裕を持って行えることが多いが、脳死肺移植においては、脳死ドナー出現から遅くとも約12時間後には肺移植手術が開始されており、患者入院から手術までの限られた時間内に肺移植の準備

を行わなければならない。また、長時間に及ぶ手術となるため、血液製剤の追加依頼が夜間に行われることもある。そこで、今回、肺移植手術の準備のひとつである血液製剤準備について、当院で行われた肺移植における血液製剤使用量から、主にその術前準備量について検討を行った。

対 象

1998年から2009年3月までに、岡山大学病院で行われた生体肺移植52例、脳死肺移植15例の計67例の血液製剤準備及び使用状況について、手術日当日に限って解析を行った。

症例内訳

肺移植患者の疾患の内訳は、原発性肺高血圧症22例、間質性肺炎16例、閉塞性細気管支炎9例、肺リンパ脈管肉腫症8例、気管支拡張症4例、肺気腫3例、アイゼンメンジャー症候群2例、肺好酸球性肉芽腫症1例、嚢胞性肺線維症1例、先天性肺動脈静脈瘻1例であった。このうち、同種造血幹細胞移植後の肺移植が7例あり、間質性肺炎1例と閉塞性細気管支炎6例であっ

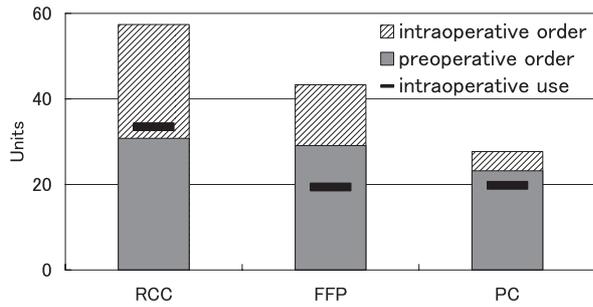


Fig. 1 Number of units of prepared and transfused blood products.

た。

レシピエントの平均年齢は31.3歳(6~55歳)で、20歳未満の肺移植が13例であった。また、男女比は18:49であった。

生体肺移植における両側肺葉移植と脳死肺移植における両肺移植を両肺移植、生体肺移植における片側肺葉移植と脳死肺移植における片肺移植を片肺移植として分類すると、肺移植67例のうち、両肺移植は56例で片肺移植は11例であった。また、人工心肺を使用した症例は、両肺移植56例の全例と片肺移植11例中4例であった。

結 果

1. 肺移植全体の血液製剤準備量・使用量

肺移植全体における血液製剤の術前平均準備量、術中追加量及び平均使用量をFig.1に示した。

赤血球製剤の術前平均準備量は30.8U(10~50U)で、術中追加依頼は67例中44例に平均40.5U(6~220U)あり、追加依頼を含む全平均準備量は57.4U(16~270U)であった。術中の平均使用量は33.5U(0~162U)、C/T比1.73で、追加依頼分内の平均使用量は15.3U(0~112U)でC/T比は2.71であった。また、追加依頼のあった44例中11例は追加依頼分を全く使用していなかった。

FFPの術前平均準備量は29.1U(10~51U)で、術中追加依頼は67例中22例に平均43.2U(10~140U)あり、追加依頼を含む全平均準備量は43.3U(10~190U)であった。術中の平均使用量は19.4U(0~150U)、追加依頼分内の平均使用量は14.1U(0~100U)で、追加依頼のあった22例中9例は追加依頼分を全く使用していなかった。また、術前準備量について赤血球製剤と同量の依頼がなされた症例が48例あり、そのうち術前準備量を上回って使用された症例は8例であった。

PCの術前平均準備量は23.2U(10~60U)で、術中追加依頼は67例中10例に平均30.0U(10~60U)あり、追加依頼を含む全平均準備量は27.7U(10~90U)であった。術中の平均使用量は19.8U(0~55U)で、追加依頼

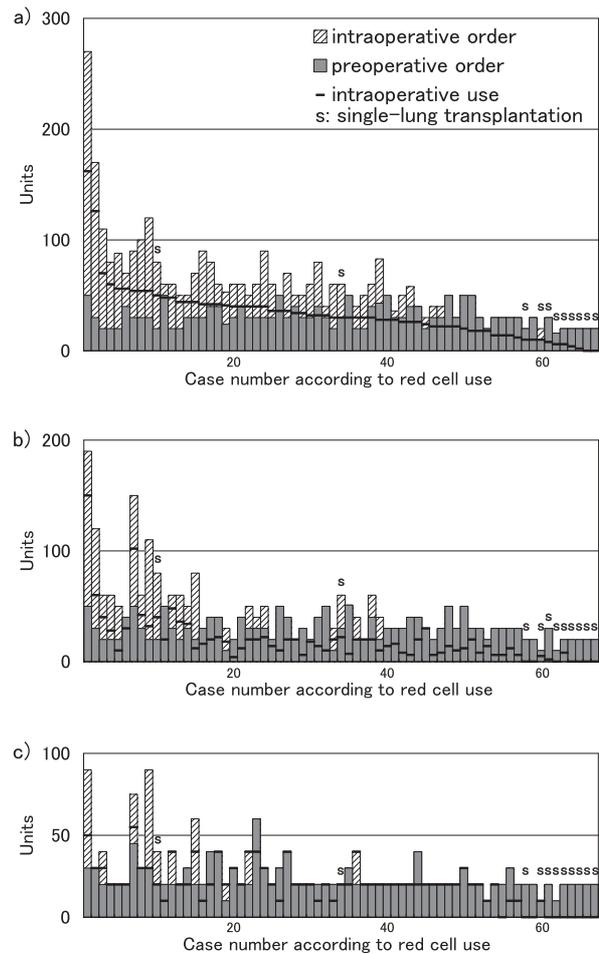


Fig. 2 Number of units of prepared and transfused blood products in individual patients in order of red cell use during operation.

a) red cell concentrate, b) fresh frozen plasma, c) platelet concentrate

分の未使用症例が1例あったが、この症例については、後日、本人に使用された。

全肺移植のうち、赤血球製剤の準備量が100Uを超えた症例が5例あり、1例は200Uを超えていた(Fig.2 a)。また、その5例は全て両肺移植で、うち3例は脳死肺移植であった。FFPの準備量についても100Uを超えた症例が4例あり(Fig.2b)、うち2例が脳死肺移植で、PCについても全準備量が50Uを超えた症例が5例あり(Fig.2c)、うち1例が脳死肺移植であった。

2. 生体肺移植と脳死肺移植別にみた血液製剤準備量・使用量

生体肺移植と脳死肺移植で、血液製剤の術前平均準備量、術中追加量及び平均使用量を各血液製剤について比較した(Fig.3)。

赤血球製剤については、生体肺移植で術前平均準備量31.2U、追加依頼を含む全平均準備量55.8Uで平均使用量33.0U(C/T比1.69)、脳死肺移植では術前平均準備

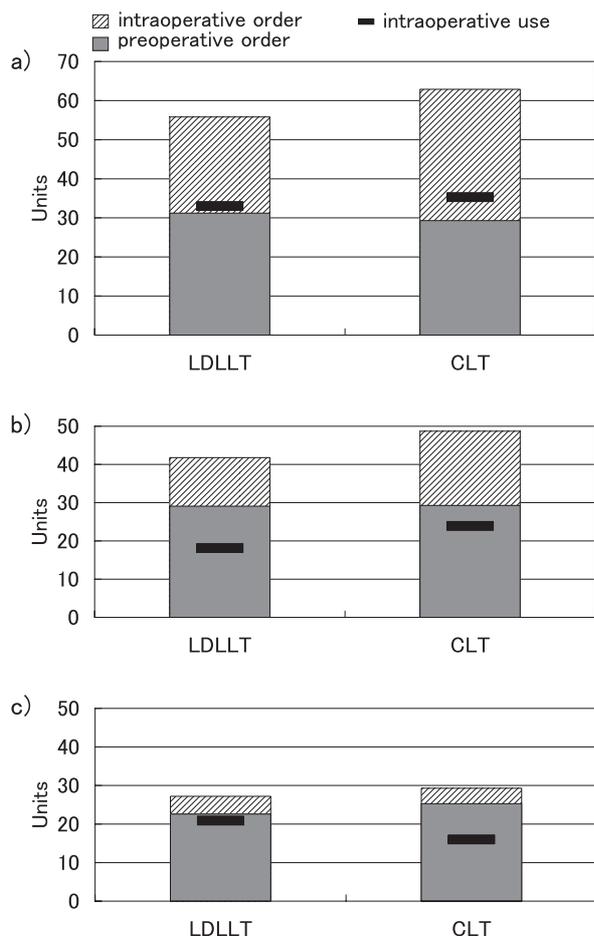


Fig. 3 Comparison of prepared and transfused blood products between living-donor lobar lung transplantation and cadaveric lung transplantation.

a) red cell concentrate, b) fresh frozen plasma, c) platelet concentrate

LDLLT: living-donor lobar lung transplantation

CLT: cadaveric lung transplantation

備量 29.3U, 追加依頼を含む全平均準備量 62.9U で平均使用量 35.3U (C/T 比 1.85) であった。

FFP については、生体肺移植で術前平均準備量 29.1U, 追加依頼を含む全平均準備量 41.8U で平均使用量 18.1U, 脳死肺移植では術前平均準備量 29.3U, 追加依頼を含む全平均準備量 48.7U で平均使用量 23.9U であった。

PC については、生体肺移植で術前平均準備量 22.6U, 追加依頼を含む全平均準備量 27.2U で平均使用量 20.9U, 脳死肺移植では術前平均準備量 25.3U, 追加依頼を含む全平均準備量 29.3U で平均使用量 16.0U であった。

生体肺移植と脳死肺移植における血液製剤準備量・使用量共に有意差は認められなかったが、生体肺移植に比べ脳死肺移植の方が、すべての製剤について平均準備量・使用量ともに若干多めであった。肺移植 67 例のうち、夜間・休日に血液製剤を準備した症例が 14 例あり、そのうち、脳死肺移植が 12 例で、生体肺移植

が 2 例であった。生体肺移植は通常待機手術として行われるが、夜間・休日に血液製剤を準備した症例の 2 例は年末年始に行われた症例で、1 例は休日に入ってから生体肺移植の実施が決定し行われた症例であった。また、平日日勤帯に血液製剤の準備を行ったが、休日に緊急に行われた生体肺移植が 1 例あった。夜間・休日に血液製剤を準備した 14 例のうち 3 例は、当院の輸血当直業務導入以前であったため、全ての血液製剤の準備が診療科医師により行われたが、検査技師による輸血当直業務導入以降の 11 例は輸血当直者が血液製剤の準備を行った。また、2004 年 4 月から夜間・休日の輸血業務としてコンピュータクロスマッチを導入しているが、導入前の赤血球製剤のクロスマッチ(生食法+プロメリン法)は診療科医師が実施した。

3. 両肺移植と片肺移植別にみた血液製剤準備量・使用量

両肺移植と片肺移植で、血液製剤の術前平均準備量、術中追加量及び平均使用量を各血液製剤について比較した (Fig. 4)。

赤血球製剤については、両肺移植で術前平均準備量 32.8U, 追加依頼を含む全平均準備量 62.8U で平均使用量 37.9U (C/T 比 1.68), 片肺移植では術前平均準備量 20.5U, 追加依頼を含む全平均準備量 29.6U で平均使用量 11.5U (C/T 比 2.59) であった。

FFP については、両肺移植で術前平均準備量 30.9U, 追加依頼を含む全平均準備量 46.3U で平均使用量 21.8U, 片肺移植では術前平均準備量 20.0U, 追加依頼を含む全平均準備量 28.2U で平均使用量 7.0U であった。

PC については、両肺移植で術前平均準備量 24.2U, 追加依頼を含む全平均準備量 29.2U で平均使用量 22.8U, 片死肺移植では術前平均準備量 18.2U, 追加依頼を含む全平均準備量 20.0U で平均使用量 4.5U であった。

両肺移植と片肺移植では、各製剤の準備量・使用量について、共に有意差が認められた ($p < 0.05$)。

4. 血液型と不規則抗体, CMV

生体肺移植におけるレシピエントとドナーの血液型の組合せは、同型での移植が 52 例中 30 例で、片肺または両肺が ABO minor mismatch での移植が 20 例、同種造血幹細胞移植後の血液型により ABO major mismatch が 2 例あった。ABO minor mismatch での肺移植では、全て患者血液型で血液製剤を準備した。しかし、同種造血幹細胞移植後の血液型で ABO major mismatch の症例では、赤血球製剤については、移植後の患者血液型で洗浄赤血球を準備し、血漿製剤については AB 型またはドナー血液型 (レシピエントの元の血液型) の製剤を準備した。ABO minor mismatch での肺移植後に移植肺の中のリンパ球によると考えられた抗レシピエント血液型抗体の産生³⁾が確認された症例が 4

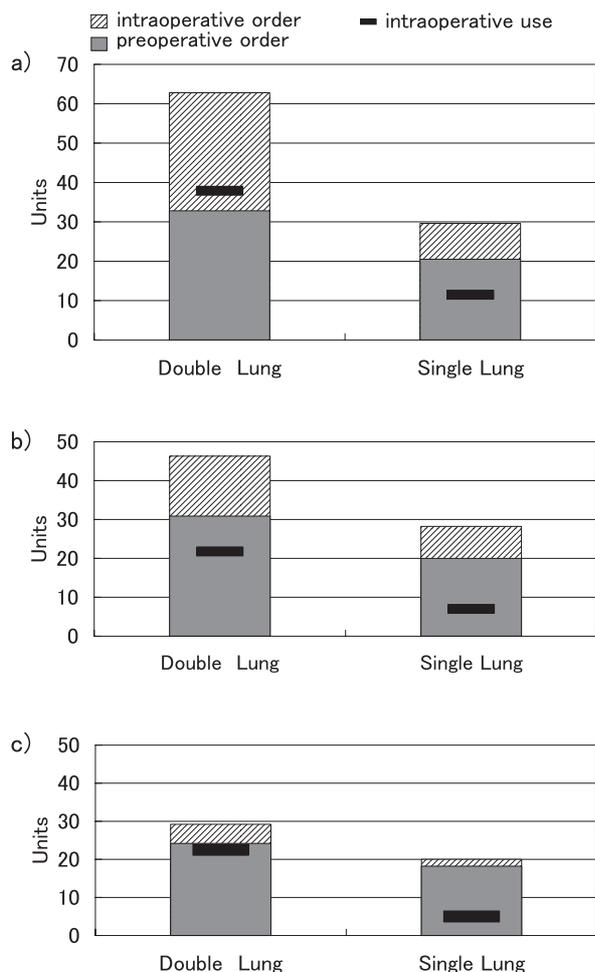


Fig. 4 Comparison of prepared and transfused blood products between single-lung transplantation and double-lung transplantation.
 a) red cell concentrate, b) fresh frozen plasma, c) platelet concentrate.

例あり，術後，洗浄赤血球の輸血が行われた症例が3例あった。また，肺移植後に不規則抗体(抗E抗体)の産生が確認された症例が1例あった。脳死肺移植に関しては，全て血液型一致であった。

緊急時及び血液製剤追加依頼において，異型適合血を準備した症例は，レシピエントにはなかったがドナーに1例あった。しかし，同型血が準備できるまで手元に保管されただけで，異型適合血は使用されなかった。

レシピエントに不規則抗体陽性の症例が1例あり，AB(+)で抗Le^a抗体を保有していた。この症例については，酵素法で反応する抗Le^a抗体であったが，Le^a抗原陰性血を準備した。

レシピエントがCMV陰性の症例が1例あり，この症例の肺ドナーはCMV陽性であったが，診療科の要望で赤血球製剤およびPCについて，CMV陰性血を準備し対応した。このときの赤血球製剤及びPCの準備量は，それぞれ53Uと20Uであった。

考 察

1997年10月に臓器移植法が施行されたが，脳死ドナーによる臓器提供が少ない我が国では，脳死移植が行われる機会が少なく，肺移植においては2007年末の時点で肺移植105例中66例が生体肺移植¹⁾と，脳死肺移植に比べて生体肺移植が主流となっている。

当院では，1998年10月に本邦初の生体肺移植が行われて以降，脳死肺移植15例，生体肺移植52例で合計67例の肺移植が行われた。肺移植全体の血液製剤準備量・使用量の平均量は，赤血球製剤が術前平均準備量30.8Uで追加を含めた全平均準備量は57.4U，平均使用量は33.5Uで，FFPが術前平均準備量29.1Uで追加を含めた全平均準備量は43.3U，平均使用量は19.4Uで，PCが術前平均準備量23.2Uで追加を含めた全平均準備量は27.7U，平均使用量は19.8Uであった。赤血球製剤については，術中用量に対し術前準備量が少ないため手術当日の追加依頼が多くなったと考えられる。FFPについては，使用量に対し準備量が過剰であったが，これは，平均使用量が術前準備量内であるにも拘わらず，術中に赤血球製剤が追加依頼されると同時にFFPも追加依頼されたためと考えられる。また，出血のコントロールが困難であった症例で，赤血球製剤の追加よりFFPの追加が多かったことから，出血量が増加することで準備されているFFPに余裕があるにも拘わらずFFPの追加依頼がなされたためと思われる。PCについては，概ね20Uの準備で用量からみて妥当な量であると思われた。

症例毎の血液製剤使用量をみると，かなりの差が認められ，赤血球製剤の差は0Uから162Uで，FFPでは0Uから150U，PCは0Uから55Uである。術中の人工心肺使用については，生体肺移植における両側肺葉移植では必須であり，脳死肺移植における両肺移植ではほぼ必須であるが，全例に人工心肺を使用した両肺移植と人工心肺をほとんど使用しなかった片肺移植で，血液製剤平均使用量に明らかな差が認められた。

肺移植における血液製剤使用に関する報告はほとんどなく⁴⁾，清川⁵⁾らの報告では，1992年から2002年の間の肺移植において，脳死片肺移植における赤血球製剤の平均使用量は18Uで，当院の11.5Uとほぼ同程度であった。また，Triulzi⁶⁾らは1994年から1995年の間に90例の肺移植を行い，生体肺移植や2回目の移植の症例等を除く84例のうち，25例の両肺移植と59例の片肺移植について赤血球製剤平均使用量は6.4U(1U=約450ml)と1.7Uであったと報告している。また，Wang⁴⁾らは1991年11月から2004年7月の間に376例の肺移植を行い，両肺移植168例と片肺移植207例での血液製剤平均使用量は，赤血球製剤が5.76Uと1.21U，FFPが5.55Uと1.10U，PCが1.15dosesと0.16dosesと報告

している。いずれの報告も当院の平均使用量と比べ少ないが、片肺移植に比べ両肺移植でより多くの血液製剤を使用している。

これらのことより、肺移植における血液製剤の術前準備量については、人工心肺の使用の有無を含め、両肺移植と片肺移植で区別し設定する必要があることが示唆された。その術前準備量の設定として、両肺移植については、赤血球製剤が40U、FFPが20~30U、PCは20Uを準備したうえで血液センターへ20Uの確保を依頼し、片肺移植については、赤血球製剤がT&Sまたは10U、FFPは10Uまでを準備し、PCは血液センターへ10Uの確保を依頼するのが妥当ではないかと考えられ、今後、診療科等へ提示したいと考えている。特にFFPについては、赤血球製剤と同量依頼する傾向にあるため、平均使用量からみてFFPの術前準備量は赤血球製剤と同量依頼の再考を要望したいと考えている。

肺移植は、内科的治療では余命が限られる末期呼吸器疾患が適応となり、生体肺移植は、脳死ドナーの出現までの待機期間を生存することができないと思われる重症例が適応となる。全身状態が悪くなってからの移植手術は成功率が低いとされている⁷⁾が、肺移植時のレシピエントの全身状態も、手術中の輸血量を左右する要因となる可能性がある。また、輸血量を左右する要因として、人工心肺使用の有無、癒着の程度、側副血行路の発達などがあげられ、それらの要因は症例毎に異なるため、肺移植における一律の輸血用血液製剤準備量を決定することは難しい。癒着の程度は、ある程度予測され手術が行われているが、実際のその程度は、手術が開始されてから判明することもある。人工心肺使用については、ヘパリン使用により出血量の増加に伴う凝固異常の発生や、血液回収ができない症例などがあり⁸⁾、手術時間が長時間にわたるほど、出血量と輸血量が多くなる傾向がある。これらのことから、肺移植における出血量の予測は難しいと考えられ、肺移植症例毎に血液製剤の準備量について検討する必要があると考えられた。

生体肺移植については待機的に行われることが多く、輸血検査や血液製剤の準備は、日勤帯中に輸血部が行うことができ、術中の血液製剤追加依頼についても、迅速な対応が可能である。しかし、肺移植は、手術前後の準備や処置の約2時間に加え、片肺移植で5~6時間、両肺移植で6~8時間、場合によってはそれ以上を要する長時間の手術であり、夜間の血液製剤追加依頼や夜間・休日を問わず緊急に行われる脳死肺移植の血液製剤準備については、輸血業務に不慣れな輸血当直者が対応することになるため、コンピュータクロスマッチの導入は、緊急手術や大量出血の対応として有効であると思われる。一方、生体肺移植ドナーの輸血

については、インフォームドコンセントの中で、正常な肺の下葉切除術では出血量が少ないが、輸血が必要になった場合は、日本赤十字社の血液製剤を使用するという説明が行われている。ドナーの血液製剤準備については、術前に血液型検査と不規則抗体検査を実施し、交差適合試験済みの血液製剤を準備しないで手術を行うT&Sで対応している。52例の生体肺移植においては、ドナー100人中1人に輸血が行われた。このドナーについては、出血量が多く同型血に加え異型適合血も準備したが、異型適合血については、同型血が準備できるまで手元に保管されただけで使用されなかった。しかし、同型の赤血球製剤が20U、FFPが10U、PCが10U使用され、赤血球製剤についてはすべてコンピュータクロスマッチで対応した。このことから、術前に血液型と不規則抗体検査を行い、コンピュータクロスマッチが適切な状態であることの確認ができていないことは、レシピエントだけではなくドナーにも有効であると思われる。

今後も、肺移植における最適な血液準備量を検討するとともに、赤血球製剤準備量が100Uを超える症例があることから、大量の血液製剤準備にも対応できるよう、日常的に、異型適合血の選択を含めた緊急時の対応の徹底と、診療科等との連携を深めることが必要であると考えている。

文 献

- 1) 日本肺および心臓移植研究会：本邦肺移植症例登録報告—2008—。移植，43：474—476，2008。
- 2) Date H, Yamashita M, Nagahiro I, et al: Living-donor lobar lung transplantation for primary ciliary dyskinesia. *Ann Thorac Surg*, 71: 2008—2009, 2001.
- 3) Ogo H, Ikeda K, Asano N, et al: Suppressed erythropoiesis after ABO-minor mismatched living-donor lobar lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 23: 767—769, 2004.
- 4) Wang Y, Kurichi JE, Blumenthal NP, et al: Multiple variables affecting blood usage in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 25: 533—538, 2006.
- 5) 清川知子, 押田真知子, 永峰啓丞, 他: 脳死下心, 肺および腎移植における血液製剤使用量について. *日本輸血学会雑誌*, 50: 699—703, 2004.
- 6) Triulzi DJ, Griffith BP: Blood usage in lung transplantation. *Transfusion*, 38: 12—15, 1998.
- 7) Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS, et al: A decade of living lobar lung transplantation: Recipient outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127: 114—122, 2004.
- 8) 五藤恵次: 肺移植の麻酔. *日本臨床麻酔学会誌*, 21: 182—186, 2001.

TRANSFUSION IN LUNG TRANSPLANTATION AT OKAYAMA UNIVERSITY HOSPITAL

Naomi Asano, Toru Ikeda, Hiroaki Ogo, Keiko Fujii, Haruko Sugiyama, Kazuma Ikeda and Norio Koide

Division of Transfusion Medicine, Okayama University School of Medicine

Abstract:

As of March 2009, 67 lung transplants, including 52 from living donors and 15 from cadaveric donors, have been carried out since the first lung transplantation in Japan in 1998 at Okayama University Hospital. We analyzed the preparation and actual usage of blood products in lung transplantation during this period.

The average number of units of prepared and transfused red cells were 57.4 and 33.5, respectively, with a C/T ratio of 1.73. Average number of units of prepared and transfused fresh frozen plasma were 43.3 and 19.4, and those of platelet concentrate were 27.7 and 19.8, respectively. In double- and single-lung transplantation, the average number of units of transfused red cells, fresh frozen plasma and platelet concentrate were 37.9 and 11.5 ($p < 0.05$), 21.8 and 7.0 ($p < 0.05$), and 22.8 and 4.5 ($p < 0.05$), respectively. In 5 double-lung transplants, more than 100 units of red blood cells were prepared, of which 3 were from cadaveric donors.

It is difficult to predict bleeding volume during lung transplantation due to factors including the degree of adhesion between visceral and parietal pleura. Our analysis suggested that the number of units of blood products required might depend on whether transplantation is single-lung or double-lung, probably indicating that cardiopulmonary bypass usage is a major determinant. Our analysis confirmed that it is important for both transfusion and clinical departments to communicate with each other on a routine basis, and to be prepared to use ABO-mismatched but compatible blood products in order to handle emergency surgery for cadaveric lung transplantation with demand for a large amount of blood products.

Keywords:

lung transplantation, transfusion, double-lung transplantation, single-lung transplantation, cardiopulmonary bypass