

Bridge～市民病院と地域をつなぐ～

- 院長からのご挨拶
- 移植外科について

- ・移植医は手術はするけど極めて内科的
- ・血液型不適合移植の患者さんへの輸血
- ・二つの側面を持った移植外科
- ・骨形成と骨吸収はお互い連携

Vol.24
2024. 7月

発行：豊橋市民病院 患者総合支援センター
0532-33-6111 (内)1491

院長からのご挨拶

暑さも本格的になり、救急外来では熱中症の対応に奔走する季節となつてまいりました。

本年6月には診療報酬点数の改正があり、地域医療の充実と連携強化が一層求められております。当院では、医療DXを推進し、電子カルテやAI診断支援システムを導入し、診療の効率化を目指すとともに、地域の医療機関との情報共有を円滑に行うシステムの整備を目指しているところです。これにより、患者様の治療経過を共有し、より連携の取れた医療提供が可能となり、地域全体の医療の質の向上が図られます。私たちは、地域の皆様信頼される医療機関として、最新の技術と人間味溢れる医療サービスを提供してまいる所存です。

この病院情報誌「Bridge」は、まさに市民病院と地域の医療機関をつなぐ媒体で、今号は移植外科を特集しております。腎不全患者に対する腎移植のイメージが強い診療科ですが、他の一面もご覧いただき、診療にお役立ただければ幸いです。



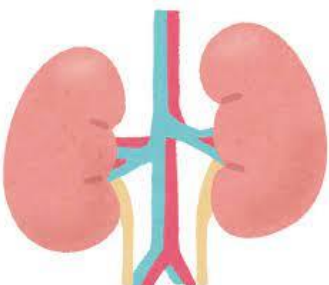
院長 浦野 文博

移植外科について（異色な外科 移植外科）



移植外科部長
長坂隆治
(通称:スギちゃん)

移植外科の長坂隆治です。移植外科は慢性腎臓病を患っている患者さんに特化した外科です。血液透析に必要な血管アクセス(透析用シャント)を上肢に造設したり、腹膜透析に必要なカテーテルを腹腔内に留置したり、腎移植を行ったりしています。また他国や他施設で腎移植手術を受けて当地域に転居した患者さんに対する外来フォローアップも行っています。臓器移植を受けた患者さんの多くは生涯にわたり免疫抑制剤を内服継続しなければいけないので、仕事・結婚で転居した場合や老後離床不能な状態になった後も近隣の移植医が関わっている必要があります。移植臓器の機能だけを診るのではなく、高血圧・糖尿病・脂質異常症・肥満などメタボリック症候群を含めた全身疾患に対するフォローを生涯にわたり継続しなければいけません。私も「移植医は術後から墓場まで診なければいけない」と教え込まれて早30年が経とうとしております。個人的にはこの診療体系(24時間、緊急時電話連絡を受けつける)には慣れていますが、日本のすべての移植医がこのような診療をしているわけではありません。年間30～100例近い臓器移植手術をしているような大病院では分業化される傾向にあり、手術入院までを診る外来医師、周術期管理する医師、退院後の外来フォローアップ医師が別々となり、「私の主治医はだれなのか分からない」などと患者さんから言われたこともありました。臓器移植後の患者さんが救急外来に他疾患で受診した時に、その患者さんの既往歴を把握している医師がいない状況にも遭遇します。



移植医は手術はするけど極めて内科的

過去のこれらの経験から当院において私は移植医として、どのような疾患においても隣に寄り添って副科対応していく診療体系を守り抜いています。例えば入院中に使用される抗生剤や抗癌剤などは免疫抑制剤と薬剤間相互作用をおこすことがあり、絶えず薬剤師さんとの連携が必要ですが、当該疾患担当医はそのような認識がなく安易に投薬するケースも見られます。その他にも妊娠出産時の免疫抑制剤管理や手術時の見守り(開創時の安易な鉤引きで、後腹膜から突出している移植腎を押さえ込み腎損傷を招く恐れがある)、消化器系疾患や外科的手術で内服困難となった際の副科対応(免疫抑制剤の点滴投与量には若干の知識が必要である)、外傷や整形疾患で大量輸血・緊急手術を要する場合の副科対応も行っています。表1に示すように現在、日本で行われている生体腎移植の1/3は血液型不適合移植(ABO-incompatible: ABO-i)であり、その患者さんに対して血小板輸血や新鮮凍結血漿(FFP)を投与する際に本人と同型の輸血製剤を投与すると、移植臓器に急性拒絶反応を惹起する可能性があります。

表1. 生体移植における血液型不適合移植の割合 (小児肝、成人肝、腎)

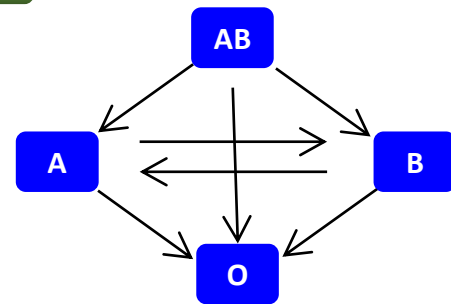
小児(18歳未満)の生体肝移植				成人(18歳以上)の生体肝移植				生体腎移植			
	全体	不適合	%		全体	不適合	%		全体	不適合	%
2011	144	24	16.7 %	2011	264	44	16.7 %	2012	1271	318	25.0 %
2012	125	16	12.8 %	2012	256	33	12.9 %	2013	1366	374	27.4 %
2013	116	24	20.7 %	2013	254	34	13.4 %	2014	1385	388	28.0 %
2014	142	27	19.0 %	2014	277	48	17.3 %	2015	1462	411	28.1 %
2015	146	21	14.4 %	2015	245	46	18.8 %	2016	1331	390	29.3 %
2016	145	27	18.6 %	2016	236	43	18.2 %	2017	1429	396	27.7 %
2017	132	26	19.7 %	2017	215	46	21.4 %	2018	1527	445	29.1 %
2018	104	24	23.1 %	2018	237	45	19.0 %	2019	1635	448	27.4 %
2019	107	23	21.5 %	2019	200	49	24.5 %	2020	1412	414	29.3 %
2020	108	25	23.1 %	2020	209	36	17.2 %	2021	1536	449	29.2 %
2021	108	19	17.6 %	2021	253	55	21.7 %	2022	1488	424	28.5 %

(毎年、各施設から症例登録され雑誌「移植」に報告された集計から作成)

血液型不適合移植の患者さんへの輸血には要注意！

血液型不適合移植の患者さんへの輸血は細心の注意が必要です。例えばA型のドナーさんからO型のレシピエントさんへ腎臓移植が行われたとします(図1)。O型のレシピエントの体内には、血管内皮細胞の表面にA型糖鎖が発現したままの移植腎が機能しています。何年後かにレシピエントが交通事故に遭って大量出血のために赤血球(RBC)輸血とFFPを投与しなければならないという際に、担当医は同型(O型)のRBCとFFPをオーダーします。O型のFFPには力価(抗体量)不明の抗A抗体と抗B抗体が含まれています。もし抗A抗体量の多いFFPが投与された場合、その抗A抗体は移植腎の血管内皮に吸着されてしまい血流不全をおこし拒絶反応に至る恐れが生じます。意識不明の患者さんに尋ねることもできず、ましてや自分が血液型不適合移植だったのか否かも把握していない患者さんばかりです(小児期に移植を受けた場合など、まったく自覚がありません)。自分の受け持ち患者さんならまだしも、旅行中の事故の場合はその患者さんがどの施設で移植を受け、どのような免疫抑制療法を受けており、通常の上清クレアチニン値(ベース・クレアチニン値)がいくつぐらいであり、そして腎臓移植であれば血液型適合移植なのか不適合移植なのか、不適合であれば何型から何型への移植であったのかを把握するのは至難の業です。

図1. ドナー → レシピエント



上記の矢印方向に臓器が移植された場合に、血液型不適合移植となります。レシピエントと同型の血漿(FFP)を投与すると、移植臓器の拒絶反応を惹起する恐れがありますので、ご注意ください。

移植主治医にいち早く連絡をとることもさることながら、たとえ主治医に連絡しても全く把握できておらず、血液型不適合であったか否かの確認すらできない状況も多々あります。手術時記録がすぐに確認できないシステムであったり、現在の外来主治医が移植手術時に全く関わっていなかった内科医であったり、最近では移植医が異動していたり、移植施設自体がなくなっていたりです。そのため肝移植・腎移植（および過去の一部の生体膵移植）のABO-i 移植患者さんに対しては、表2のごとく画一化してオーダーすべき血液型を決めています。同様の問題は血液内科領域の造血幹細胞移植を受けた患者でも深刻です（赤血球の血液型が変わることあり）。このように

当該担当医ではなく、副科対応としての移植医の役目も大切であります。残念ながら日本ではまだまだ移植内科医や移植外科医は増えていないのが現状です。

さて前置きはここまでにして本題に入ります。

表2 ★ 血液型不適合移植患者に輸血をする場合

赤血球	レシピエントと同型
FFP(血漿)	AB(+)
血小板	AB(+)

二つの側面を持った移植外科（腎不全外科と内分泌外科）

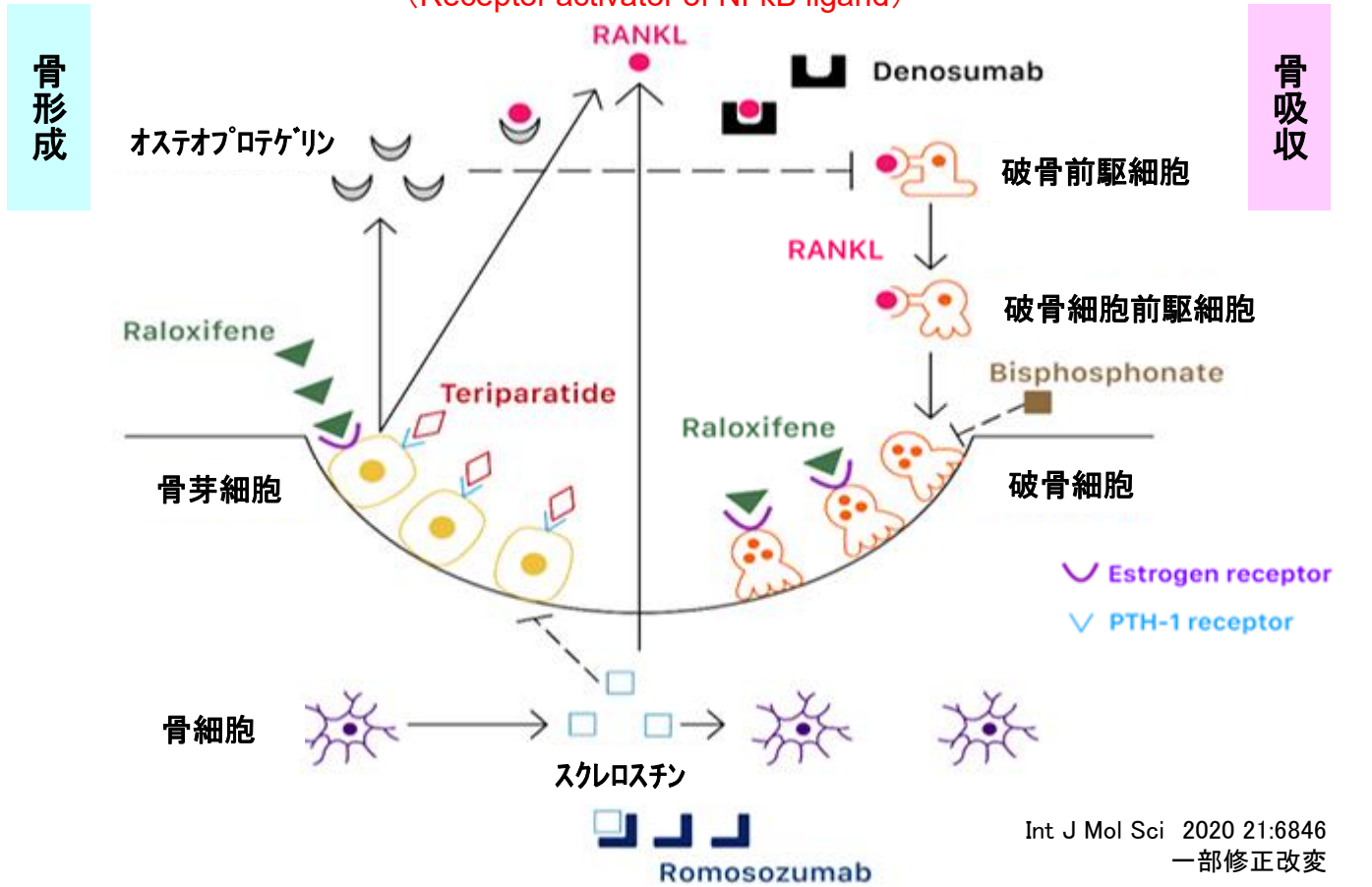
実は私には二つの顔があります。一つは腎代替療法に携わる腎不全外科医、二つめは副甲状腺を扱う内分泌外科医です。Bridgeは医師だけでなく歯科医師の先生方にもご覧いただいていると伺い、副甲状腺を扱う内分泌外科医として、副甲状腺に関連した骨の話も知っていただこうと思います。副甲状腺というのは甲状腺の脇にある米粒くらいの大きさの臓器で基本的に4腺あります。副甲状腺は全身の骨のCa出納を管理している貴重な臓器であり、患者さんには「副甲状腺は小さな巨人」とご説明しています。透析歴が長くなり、リンの管理が不十分であると副甲状腺は腫大をきたして副甲状腺機能亢進症(Hyperparathyroidism: HPT)という病態になります。副甲状腺ホルモン(PTH)が過剰に分泌されて骨からカルシウム(Ca)が血中に溶け出し高Ca血症となり、自尿のある場合は高Ca尿症にもなるので尿路結石で診断されることもあります。自尿の少ない透析患者さんでは血中に溶け出したCaが血管壁に付着してガリガリの血管になります。例えば悪いですが全身の血管が錆びた土管のようになってしまい、当然ながら生命予後も悪くなります。透析患者の骨が脆い、長生きできないなどの原因の一つです。

低Ca血症による症状は手指顔面のピリピリ感、テタニー症状、クボステック徴候やトルソー徴候など多く知られているのですが、高Ca血症による症状は診断されることが少なく、最近では容易に血清Ca値を低下させる薬剤も多く上市されており益々、腎性骨異常栄養症(Renal Osteodystrophy: ROD)への注目は薄れてきております。しかし、通常の骨粗鬆症と診断している透析患者さんの骨状態の中には、加齢による骨粗鬆症の他にステロイドなどの薬物、尿毒症性骨粗鬆症、さらにはHPTの高回転骨による線維性骨炎などの病態が混じり合っているわけです。当院赴任後に実に多くの患者さんがHPTを見逃され、また紹介先がなく治療に難渋している状況でしたが、今ではこの疾患にも対応できるようになり、近隣の先生方から多くの患者さんをご紹介いただき、日本でも有数の副甲状腺手術件数を誇る事が出来ています。

当院に赴任して間もない頃で、今でも忘れられないことがあります。以前よりHPTに対する手術を透析主治医に勧められていた患者さんが大腿骨頸部骨折を受傷しました。骨接合手術を受けるも癒合せず、整形外科担当医から副甲状腺手術の依頼を受けました。HPT状態の骨癒合は非常に困難です。その時、「僕たちは実は骨を診てないんですよ。」と担当医から言われ、私は「はっ？」と尋ね直しました。「いや、骨折線が癒合したかを診てるのであって、骨質を診てるわけではないんですよ。」なるほど、そう言われればそうだな、骨質・骨量の話はあまり整形外科の先生からは聞かないなと思いました。当時は骨粗鬆症予防薬など普及しておらず、ましてや骨粗鬆症管理など重要視されていませんでした。今やQOLやADLの観点から内科領域の先生からも処方される時代です。でも最後のページでお話するように、骨粗鬆症予防薬処方、歯科治療や骨折治療に携わる際には、骨代謝(骨のリモデリング)が骨吸収と骨形成という動的バランスの上に成り立っていることを絶えず考慮しなければいけないと思うのです。

図2. 骨代謝の調節および薬剤の作用機序

(Receptor activator of NFκB ligand)



Int J Mol Sci 2020 21:6846
一部修正改変

【解説】骨は絶えず骨形成と骨吸収をくり返してリニューアルしている。骨芽細胞はRANKLとオステオプロテゲリンを分泌して各々、破骨細胞の分化を刺激および抑制的に働く。テリパラチドの間欠投与は、骨芽細胞のPTH-1受容体を介して骨形成を刺激する。ラロキシフェンは選択的エストロゲン受容体モジュレーター(Selective Estrogen Receptor Modulator: SERM)に分類される。エストロゲンは骨芽細胞と破骨細胞の両方に作用しており、閉経後のエストロゲン低下に伴い破骨細胞による骨吸収が優位になり骨量が低下するとされている。SERMは破骨細胞のアポトーシスを増強させ、骨形成と骨吸収のバランスを回復させることによって骨代謝回転を減少させて骨量低下を抑制する点で、ビスホスホネート(BP)による骨吸収抑制とは作用機序が異なる。デノスマブはRANKLに結合して破骨細胞の分化を抑制する。BPはピロリン酸の類似体であり、ハイドロキシアパタイトとの親和性が強く、破骨細胞内のファルネシルピロリン酸(FPP)合成酵素を選択的に阻害して、破骨細胞のアポトーシスを誘導する。骨細胞から産生されたスクロスティンは、Wntシグナルを抑制して骨形成を負に調節している。これを阻害するロモゾズマブは骨形成促進と骨吸収抑制の二つの作用を併せもっている(二相性作動薬)。

図2は骨代謝のモデル図です。建設現場に例えると、建物を建てる(骨形成)には古くなった建物(骨)を壊して更地にする必要があります。この働きを破骨細胞が担います。建設業者である骨芽細胞はRANKLを分泌して破骨細胞の分化をコントロールします。建設現場責任者として骨細胞が存在しており、これはビタミンDやエストロゲンやPTHに対する受容体を持ちあわせた細胞で、更地に戻すところから監視しているような状態です。このサイクルのどこが滞っても骨代謝は上手くいかないのです。骨粗鬆症でビスホスホネート(BP)を使用している患者さんの副甲状腺手術依頼をよく受けますが、BPは破骨細胞内に何ヶ月も停滞し骨回転を低下させるものであり、副甲状腺手術後の骨回転を正常化しようとする時期にも影響を及ぼしかねません。口腔内も同じような環境といえます。虫歯になって歯が脱落した後に歯肉を更地にして、周囲には歯周菌や外来細菌がたくさん存在するような状況で、よく骨髄炎にならずに修復できるものだと関心します。これはRANKLをキー蛋白質に、口腔内で免疫系が働いているわけです。BPは更地にする前に土壌をコンクリートで固めてしまうようなもので骨回転を低下させてしまいます。ビスホスホネート系薬剤関連顎骨壊死(BRONJ)のリスクも理解できそうです。臨床については、機会がありましたら改めて述べさせていただきます。皆さまの益々のご活躍とご健勝を心よりお祈り申し上げます。