

特 集

—臓器移植・人工臓器・再生医療の現況—

肺移植の現状

獨協医科大学 呼吸器外科

荏部 陽子 千田 雅之

歴 史

肺移植は1963年ミシシッピ大学で初めて行われた¹⁾。しかし、拒絶反応や気管支吻合不全等の問題から長期生存は得られなかった。その後、シクロスポリン(cyclosporin : CyA)の導入による急性拒絶反応の制御や有茎大網弁被覆による気管支吻合部合併症予防などにより、1983年トロント大学で行われた肺移植が長期生存を得られた初めての症例として報告された²⁾。以降、適応疾患・基準の整備とドナー肺の保存法、手術手技や術後管理の進歩により、肺移植は重症肺疾患の治療として確立した。国際心肺移植学会(International Society for Heart and Lung Transplantation : ISHLT)の統計では、現在、世界で年間約4,000例、これまでに約50,000例施行されている(図1)³⁾。

日本では、1997年の臓器移植法施行を機に1998年東北大学、京都大学、大阪大学、岡山大学の4施設が肺移植実施施設として認定され、日本臓器移植ネットワーク(Japan Organ Transplant Network : JOT)への脳死

肺移植レシピエント登録も始まった。1998年にまず生体肺移植が岡山大学で行われ、初めての脳死肺移植は2000年に東北大学と大阪大学で其々片肺移植が行われた。現在は先の4施設に当院、千葉大学、東京大学、福岡大学、長崎大学が認定施設に加わり、2017年末までに脳死肺388例、生体肺208例、心肺3例の移植が行われた⁴⁾。2010年に改正臓器移植法が施行されるまで脳死肺移植は10年間で66件に留まり、生体肺移植数が先行する状況であった。しかし、法改正後は徐々に脳死肺移植が増え、2013年以降は年間約40例が施行され、生体肺移植数を超えるようになった(図2)⁴⁾。

肺移植の適応と登録

脳死肺移植の適応は、肺移植関連学会協議会により定められている(表1)。

肺移植を希望する患者は、肺移植実施施設での検査を経て各施設や地域の肺移植検討会で移植適応との評価を受けた後、中央肺移植適応委員会で最終的な適応判定を受け、JOTに肺移植レシピエントとして登録される。

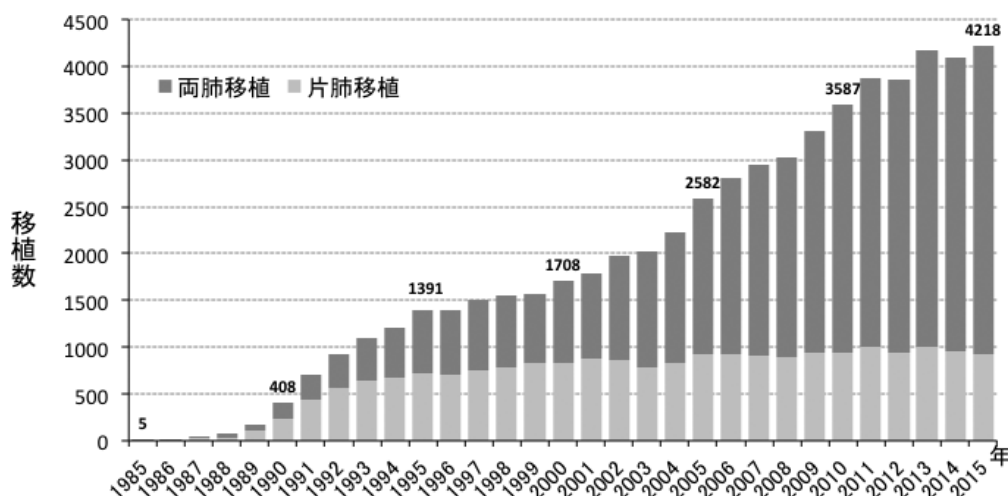


図1 国際登録による脳死肺移植数年次推移
(文献3より引用)

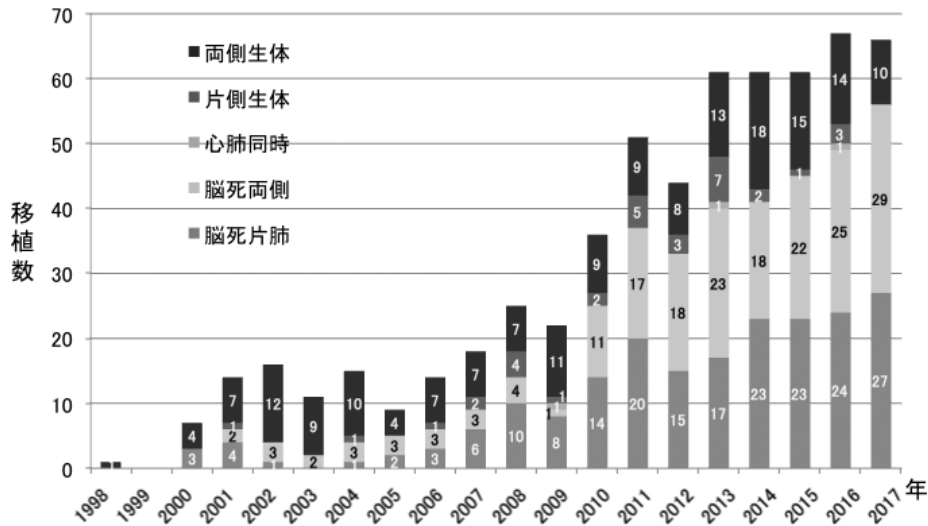


図2 日本における肺移植数年次推移
(文献4より引用)

表1 肺移植レシピエントの基準

I. 一般適応指針

肺移植以外に患者の生命を救う有効な治療手段がなく、余命が限定される。
本人が移植医療を理解し、心身ともに耐えられ、周囲の環境も整っている。

II. 適応疾患

肺高血圧症、特発性間質性肺炎、その他の間質性肺炎、肺気腫、造血幹細胞移植後肺障害、肺移植手術後合併症、肺移植後移植片慢性機能不全、その他の呼吸器疾患(気管支拡張症、閉塞性細気管支炎、じん肺など)、その他

III. 除外条件

肺外に活動性感染巣や不可逆的障害(悪性腫瘍や神経筋疾患、肝腎障害)が存在する、極端な肥満・痩せ、アルコールなど薬物依存症がある、HIV抗体陽性、本人と家族の理解や協力が得られない、治療法のない出血性疾患・凝固能異常、など

(肺移植関連学会協議会2015年より改変し、引用)

日本における肺移植の適応疾患

2017年末までに行われた肺移植の適応疾患内訳を見ると、脳死片肺移植ではリンパ脈管筋腫症(30.8%)、特発性間質性肺炎(29.3%)が、脳死両肺移植では肺動脈性肺高血圧症(36.7%)、特発性間質性肺炎と気管支拡張症(12.3%)が、生体肺移植では造血幹細胞移植後肺障害(26.4%)や特発性間質性肺炎(26.0%)が多い⁴⁾。欧米とは異なり、肺気腫や嚢胞性肺線維症は少ない。

脳死肺移植待機の現状

2010年以降、脳死移植数は増加したが、新規登録者数も増加し、現在は年間100例以上のレシピエント登録があり、2018年3月末までに累計で1,313例に達している(図3)⁴⁾。移植までの平均待機期間は約2年半と長く、約40%(520例)が待機中に死亡しているのが現

状である。

脳死肺移植の適応でありながら、原病と全身の状態から脳死肺移植を受けられる可能性がほとんどないと判断されたレシピエントに対し生体肺移植は行われ、日本では外国に比べて生体肺移植の比率が高い。

また、ドナー不足に対する対策として、世界的には心停止後のドナーから提供を受ける心臓死肺移植が行われており、日本においても導入検討のためのワーキンググループが日本肺および心肺移植研究会内に設けられている。

疾患により、待機期間中の死亡率が異なることが示されており、リンパ脈管筋腫症や肺気腫と比べ、間質性肺炎や気管支拡張症では明らかに待機中の予後は不良である⁵⁾。現在の日本の脳死肺移植優先順位は待機期間が最も重要な尺度とされ、患者の重症度が考慮されていない。そのため、世界的に導入されている患者の重症度や

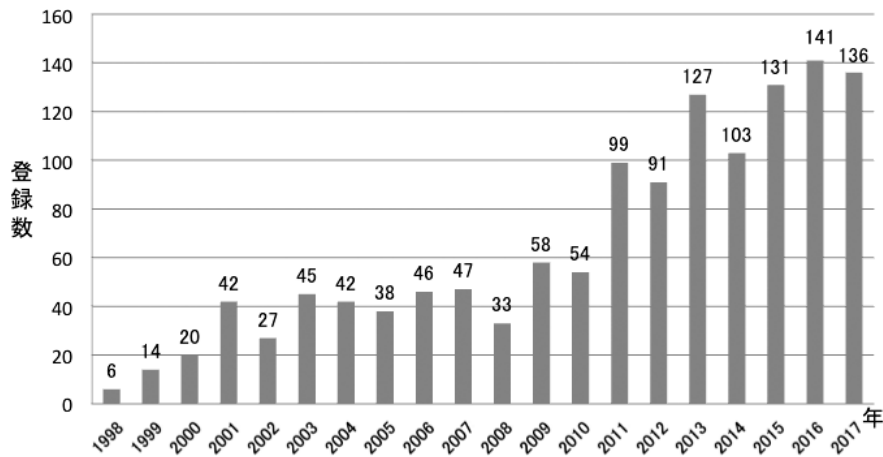


図3 日本臓器移植ネットワーク登録患者数推移
(文献4より引用)

表2 肺移植ドナーの適応条件

- ・年齢≤55歳
- ・ABO血液型適合
- ・胸部X線で異常影なし
- ・(FiO₂ 1.0 PEEP 5cm H₂O下で) PaO₂>300Torr
- ・喫煙指数<400
- ・胸部外傷がない
- ・誤嚥や敗血症がない
- ・胸部外科手術歴がない
- ・気道吸引物のグラム染色陰性、培養検査陰性気管支鏡で膿性痰を認めない

(文献6より引用)

移植の成功率などを加味した Lung Allocation Score のような、予後不良疾患群の救済に配慮した選定基準の作成についてもワーキンググループが設けられ、検討されている。

脳死ドナー肺の適応基準と特徴

脳死下臓器提供において従来から用いられる適応基準があるが(表2)⁶⁾、これをすべて満たすことは少ない。肺は、誤嚥や脳死の前後で生じる全身性炎症反応や交感神経過剰興奮、下垂体後葉機能不全による急性肺障害や肺水腫、咳嗽反射の消失から喀痰排泄困難、長期人工呼吸管理による人工呼吸器関連肺炎、下側肺障害などにより、他臓器よりも利用率が低い⁷⁾。提供を希望されたドナー肺をできる限り有効に利用し、少しでもドナー肺を増やすため、移植実施9施設と北海道大学、藤田保健衛生大学の11施設のスタッフが地域を分担し、脳死ドナー候補の施設に赴き、提供予定臓器(肺)の機能評価と管理を行うメディカルコンサルタント制度を導入している。この制度の効果もあり、60%を超えるドナー肺利

用率を維持している。この値はヨーロッパの28.8%、アメリカの21.9%と比して高い。一方で、マージナルドナーを可能な限り利用することにより脳死下肺提供を増やしている現状を表しているとも言える。

2001年 Steenらによって心臓死ドナー肺の評価法として報告された Ex vivo lung perfusion (EVLP)⁸⁾は、摘出したドナー肺に人工換気と灌流を行い、マージナルドナー肺の reconditioning が可能で臨床応用もされており⁹⁾、ドナー不足改善の一手として期待が持たれている。

術式

脳死肺移植は両肺、片肺、心肺移植が行われる。レシピエントの年齢は、原則として、両肺移植の場合55歳未満、片肺移植の場合には60歳未満である。特発性肺動脈性肺高血圧症や続発性肺高血圧、慢性気道感染を伴う気管支拡張症やびまん性汎細気管支炎、両側気胸の既往があるものや片肺移植では遺残した自己肺に著しく支障をきたすことが予測される場合には両肺移植が選択される。しかし、ドナー不足を背景とするわが国では他国に比べて片肺移植が多いのが現状である。

生体肺移植

生体肺移植の標準的な術式は健常な2人のドナーが一肺葉を(一般的には右もしくは左下葉を)提供し、レシピエントの両肺として移植するものである。生体肺移植の実施設基準とドナーの適応基準は日本移植学会「生体部分肺移植ガイドライン」と倫理指針に記載されている(表3)。

サイズマッチングの基準は一般的にドナー(グラフト)の予測肺活量/レシピエント予測肺活量が45-50%以上である。例えばレシピエントが成人男性や小児の場

表3 生体肺移植ドナー適応基準

1. 「日本移植学会倫理指針」で定める範囲内の親族
2. 「日本移植学会倫理指針」で定める範囲の年齢であること
3. レシピエントと血液型が適合すること
4. 肺機能が正常であること
5. 全身性の活動性感染症がないこと
6. 悪性腫瘍がないこと（治癒したと考えられるものは支障ない）
7. 提供手術に関連する死亡率を増すような合併症がないこと

（日本移植学会ホームページ内生体部分肺移植ガイドラインより一部抜粋し，引用）

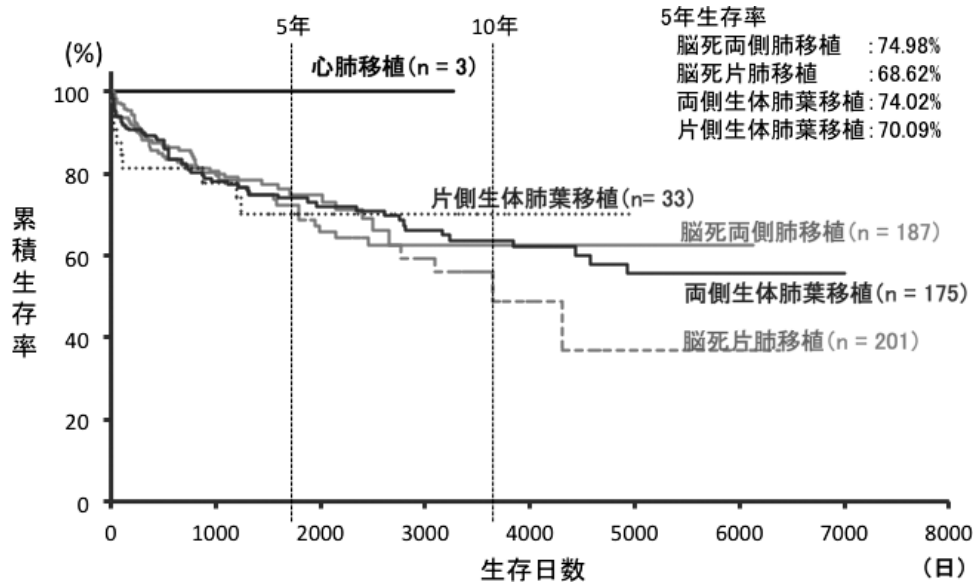


図4 日本の術式別肺移植後生存率
（文献4より引用）

合などにはドナーから提供される肺にサイズミスマッチの問題が生じることがある。レシピエントに対してドナー肺が小さいアンダーサイズの場合，ドナーの左下葉より容量の大きな右下葉の提供を受け，レシピエントの左胸腔へ移植する反転肺葉移植¹⁰⁾や術前に十分検査されて病的肺とはいえある程度機能することを期待できるレシピエントの上葉を残す自己肺温存移植¹¹⁾が，逆に小児など胸腔の小さなレシピエントに対してドナー肺が大きい，オーバーサイズの場合には，ドナーの下葉のうちS6区域を切除してグラフトのダウンサイズを図る¹²⁾などの工夫をした新たな術式も行われている。

長期成績と遠隔期管理

わが国における肺移植後の成績は良好であり，5年生存率は70%を，10年生存率は60%を超え，これは国際登録の成績（5，10年生存率約50，30%）を上回る（図4）⁴⁾。

移植後遠隔期管理の問題点としては，①慢性期移植肺

機能不全（chronic lung allograft dysfunction：CLAD），
②免疫抑制剤の長期使用に伴う影響などが挙げられる。

慢性の経過で生じる移植肺の機能不全は，移植1年以降の最大の死因である³⁾。肺移植後患者の30-50%に慢性拒絶反応として細気管支の閉塞が生じ，呼吸機能検査では閉塞性障害を呈することが報告され，Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) という概念が提唱された。その重症度は基準値からの呼吸機能（特に1秒量）の低下度によって分類される（表4）¹³⁾。慢性拒絶の中には拘束性障害を呈する特に予後の悪い一群があり，Restrictive allograft syndrome (RAS) という概念が提唱された¹⁴⁾。これらのように慢性移植肺機能不全には病型があり，CLADと包括されて表現されるようになった¹⁵⁾。

CLADは進行性で，アジスロマイシンの長期投与が効くものもあるが，現時点で有効とされる治療法は再移植しかなく，予防が重要である。CLAD発症の危険因子として，移植術直後の移植肺機能不全，急性拒絶反応

表4 Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) の重症度分類

	基準値からの呼吸機能低下率 (%)
BOS 0	FEV1.0>90%かつ FEF25-75%>75%
BOS 0-p	FEV1.0 81~91%かつ/もしくは FEF25-75% ≤75%
BOS 1	FEV1.0 66~80%
BOS 2	FEV1.0 51~65%
BOS 3	FEV1.0 ≤50%

(文献13より引用)

表5 成人初回肺移植後における経時的死因

	~30日	31日~1年	1~3年	3~5年	5~10年	10年~
グラフト不全	24.1	16.6	18.8	17.9	16.9	16.7
閉塞性細気管支炎	0.1	4.3	25.1	29.0	24.7	19.8
急性拒絶反応	3.4	1.8	1.6	0.6	0.6	0.2
悪性腫瘍	0.2	5.2	9.8	12.6	15.7	15.7
感染症	19.1	37.8	22.9	18.7	18.1	17.0
心・血管イベント	11.4	5.0	4.4	5.1	5.6	7.6
技術的要因	11.2	3.6	1.0	0.5	0.9	0.7
その他	30.5	25.6	16.5	15.6	17.4	22.3

(数字は% : 文献17より改変し, 引用)

の頻度および重症度, 細菌やウイルスなどによる肺感染症, 気管支虚血, 逆流性食道炎 (GERD) などが報告されており, CLADを発症した場合には免疫抑制剤の変更や強化, 抗菌薬・抗ウイルス薬治療, GERDに対するNissen fundoplicationなど, 原因に対する治療が行われる。また, 最近ではCLADの発症と抗体関連拒絶の関連も注目されている¹⁶⁾。

肺は外界と交通しており, 感染防御のための免疫機構が多く種類の細胞から構成され, また抗原性が高いことから移植後は強固な免疫抑制を必要とする。移植後の免疫抑制は①カルシニューリン阻害薬 (CNI) のCyAやタクロリムス (TAC), ②代謝拮抗剤のアザチオプリンやミコフェノール酸モフェチル (MMF), ③ステロイド (PSL) の3剤併用が一般的で, TAC+MMF+PSLの組み合わせが最も多い。

免疫抑制剤と感染のバランスをとることもまた長期生存には不可欠である。免疫抑制剤の副作用として共通する易感染性に対しては, 真菌やサイトメガロウイルス, ニューモシスチスに対する予防投薬と定期検査を行う。他の副作用として, CNIでは腎機能障害や高血圧, 脂質異常症, 高尿酸血症が, 代謝拮抗剤では下痢や悪心などの消化器症状, 骨髄抑制が, PSLでは耐糖能異常, 消化性潰瘍, 骨粗鬆症などが挙げられ, 成人肺移植術後5年以内の40%に糖尿病, 50%に腎機能障害や高脂血

症, 80%に高血圧が生じたとの報告がある¹⁷⁾。CNIはトラフ値, PSLは体重換算で管理されるが, MMFについても必要に応じて血中濃度のモニタリングが行われ, 副作用への対策として減量や一時的な休薬, 薬剤の変更, 更に生じた副作用への治療が行われる。特にCNIは他の薬剤との相互作用や環境因子 (経口摂取や内服時間など) による影響も多く受けるため, 調整を要する。

また近年, 長期免疫抑制剤使用による悪性腫瘍の発生も大きな問題である。移植1年後から増加し, 5年後では約15%が悪性腫瘍に罹患しており (表5)¹⁷⁾, がん検診なども必要である。

移植後の患者は生涯にわたって, 感染予防, 内服管理, 食事や運動などの日常生活および健康管理の継続が必要であり, 患者のアドヒアランスも長期生存の重大な要素であると考えられる。

文 献

- 1) Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, et al : Lung homotransplantations in man. JAMA **186** : 1065-1074, 1963.
- 2) Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, et al : Technique of successful lung transplantation in humans. J Thorac Cardiovasc Surg **93** : 173-181, 1987.
- 3) The International Society for Heart and Lung Trans-

- plantation : <http://www.isHLT.org/>
- 4) 日本肺および心肺移植研究会 : <http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/index.html>
 - 5) 佐藤雅昭, 松田 芳, 岡田克典, 他 : 間質性肺炎, 閉塞性細気管支炎の分類と本邦脳死肺移植待機登録患者の生存率の検討. 日本呼吸器学会誌 **4** : 210-215, 2015.
 - 6) Botha P : Extended donor criteria in lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* **14** : 206-210, 2009.
 - 7) United Network for Organ Sharing : <https://www.unos.org/>
 - 8) Steen S, Sjöberg T, Pierre L, et al : Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet* **357** : 825-829, 2001.
 - 9) Miyoshi K, Oto T, Konishi Y, et al : Use of Extended-Criteria Lungs on a Lobe-by-Lobe Basis Through Ex Vivo Lung Perfusion Assessment. *Ann Thorac Surg* **99** : 1819-1821, 2015.
 - 10) Chen F, Miyamoto E, Takemoto M, et al : Right and left inverted lobar lung transplantation. *Am J Transplant* **15** : 1716-1721, 2015.
 - 11) Aoyama A, Chen F, Minakata K, et al : Sparing Native Upper Lobes in Living-Donor Lobar Lung Transplantation : Five Cases From a Single Center. *Am J Transplant* **15** : 3202-3207, 2015.
 - 12) Chen F, Fujinaga T, Shoji T, et al : Perioperative assessment of oversized lobar graft downsizing in living-donor lobar lung transplantation using three-dimensional computed tomographic volumetry. *Transpl Int* **23** : e41-e44, 2010.
 - 13) Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, et al : An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline : diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* **44** : 1479-1503, 2014.
 - 14) Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, et al : Restrictive allograft syndrome (RAS) : a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* **30** : 735-742, 2011.
 - 15) Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, et al : A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* **33** : 127-133, 2014.
 - 16) Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C, et al : Antibody-mediated rejection of the lung : A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* **35** : 397-406, 2016.
 - 17) Yusef RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al : The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014 ; focus theme : retransplantation. *J Heart Lung Transplant* **33** : 1009-1024, 2014.

Current Status of Lung Transplantation in Japan

Yoko Karube, Masayuki Chida

Department of General Thoracic Surgery, Dokkyo Medical University

The number of brain-dead donor lung transplantation is, recently, 60 cases a year in Japan. Although medical consultant system has increased utilization rate of lungs from brain-dead donor, a chronic lack of brain-dead donor is continued. To reduce a death during long-term waiting for lung transplantation, use of donor from cardiac death or induction of lung allocation system is discussed. In the

same meaning, rate of living-donor lobar lung transplantation is higher in Japan than those in other countries. Survival rate following lung transplantation in Japan is superior, both chronic lung allograft dysfunction and adverse effects of long-term use of immunosuppressive drugs are still issue which should be solved.