

特 集

肺 移 植

獨協医科大学 外科学 (胸部)

千田 雅之

はじめに

世界的には年間2000件以上の脳死肺移植がなされている一方、わが国では、脳死をめぐる諸問題から臓器移植医療は普及が欧米より遅れ、2008年末現在脳死肺移植は53例が行われたに過ぎないという状況である。本邦では、7施設が脳死肺移植実施施設として認定されているが、関東地区では現在獨協医科大学のみである。そういった中、本年1月当教室では脳死片肺移植を実施したが、結果的にはこれが関東地区で初の肺移植手術となった。

肺移植はもっとも難しい臓器移植の一つとされるが、本稿では国内外での肺移植の現状、本学における取り組み、ならびに今後の展望について述べる。

1. 世界の肺移植の現況

1963年にHardyら¹⁾により第一例目の肺移植が施行されて以降、1978年までに38例が施行されたが、最長生存は10ヶ月が1例、1ヶ月以上生存もわずか3例と惨憺たる成績であった。この状況を変えたのが免疫抑制剤シクロスポリンの登場であった。1980年代のCooperら²⁾による肺移植成功例の報告以降、1990年代に入り、肺移植は急速に世界各国へ普及した。International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)に登録された肺移植数は、2000年代初頭までは年間1500例前後であったが、最近では年間2000例を越す状況となり、2006年までに累積で24904件の肺移植症例が登録されている³⁾。肺移植施設数に関しては、世界で現在100施設あまりという状況である。

主要適応疾患別にみた成人肺移植症例数の年次推移を図1に示す。1995年1月から2006年までの累積症例数で見ると、移植適応とされている5大疾患は、肺気腫(36%)、特発性肺線維症(20%)、嚢胞性肺線維症(16%)、 α 1アンチトリプシン欠損症(7.6%)、原発性肺高血圧症(3.5%)であった。本邦では、嚢胞性肺線維症、 α 1アンチトリプシン欠損症の発症はまれであり、これは後述する本邦の疾患構成と大きく異なる原因である。

一般に、肺移植術式は大きく両肺移植と片肺移植に分けられ、感染性疾患や原発性肺高血圧症では両肺移植が選択されることが多い。肺移植症例数を術式別にみるとやはりこの点を反映しており、片肺移植では、肺気腫(50%)、特発性肺線維症(28%)、 α 1アンチトリプシン欠損症(7.1%)、サルコイドーシス(2.1%)、嚢胞性肺線維症(1.9%)の順となり、両肺移植では、嚢胞性肺線維症(28%)、肺気腫(24%)、特発性肺線維症(14%)、 α 1アンチトリプシン欠損症(8.0%)、原発性肺高血圧症(5.8%)の順となっている(図2)。

肺移植後の生存率をみると、全術式で移植後の生存期間中央値は5.2年、片肺移植で4.5年、両肺移植で6.2年であり、両肺移植後の生存率が片肺移植よりやや良好である(図3)。

移植された時期による生存率をみると、1988年-1994年、1995年-1999年、2000年-2006年と年代ごとに生存率が改善してきている(図4)。特に、移植直後の死亡率の改善が著しい。肺移植後の死因では、3ヶ月以内では移植臓器不全(graft failure)、一年以内では感染症、それ以降は閉塞性細気管支炎(慢性拒絶)が死因の一位となる(表)。従って、肺移植のさらなる成績向上のためには、移植後急性期の臓器不全(虚血再灌流傷害)、亜急性期の感染症、慢性期の慢性拒絶反応、それぞれの克服が重要となる。

これまでのCooper以来の二十数年間の肺移植の歴史の中では、臓器保存や免疫抑制療法に若干の進歩がみられる。肺保存に関しては、ドナー肺の肺動静脈内の血液を冷却した保存液で灌流し低温下に保存・搬送するいわゆるフラッシュ法が今日でも用いられているが、保存液としては従来、細胞内液類似組成が用いられていたものが細胞外液類似組成の方が虚血・再灌流傷害の予防に有効であることが示され⁴⁾て以来、後者を用いる施設が増加してきている。免疫抑制療法に関しても、1980年代にはシクロスポリン、アザチオプリン、ステロイドの3剤併用療法がゴールドスタンダードであったが、最近ではシクロスポリンに代わってタクロリムスを、アザチオプリンに代わってミコフェノール酸モフェテルを用い

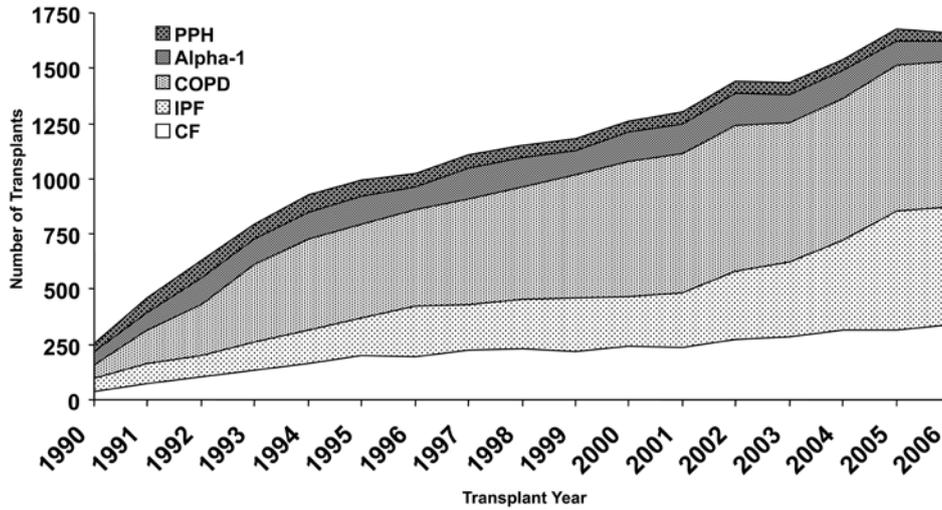


図1 主要適応疾患別にみた成人肺移植症例数の年次推移³⁾

PPH 原発性肺高血圧症；ALPHA-1 α 1アンチトリプシン欠損症；COPD 閉塞性肺疾患；IPF 特発性肺線維症；CF 嚢胞性肺線維症。

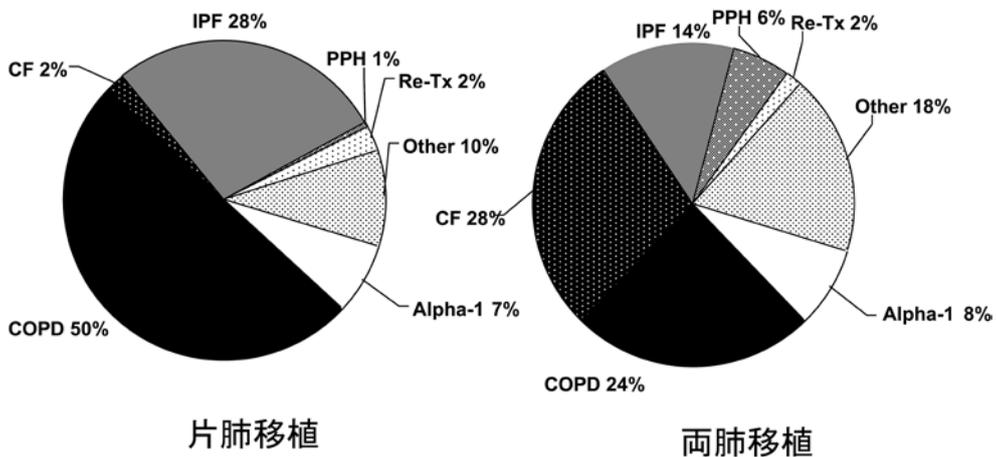


図2 成人肺移植症例の術式別適応疾患³⁾

PPH 原発性肺高血圧症；IPF 特発性肺線維症；CF 嚢胞性肺線維症；COPD 閉塞性肺疾患；Alpha-1 α 1アンチトリプシン欠損症；Re-Tx 再移植；Other その他。

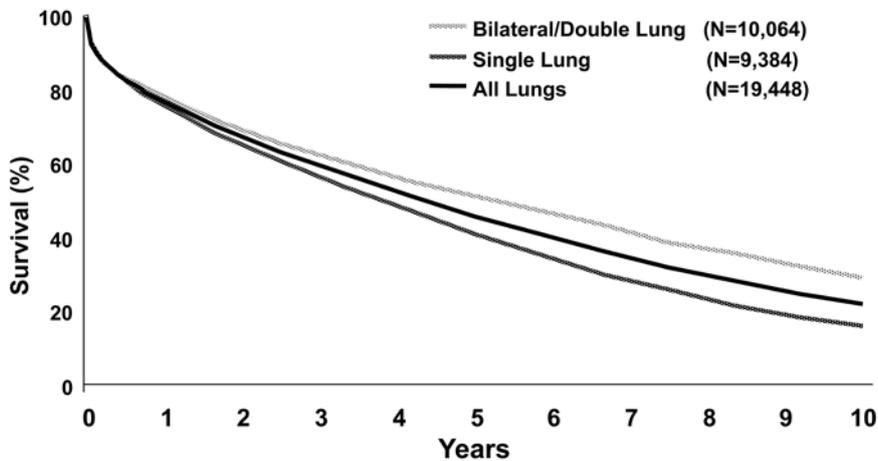


図3 成人肺移植症例の術式別生存率³⁾

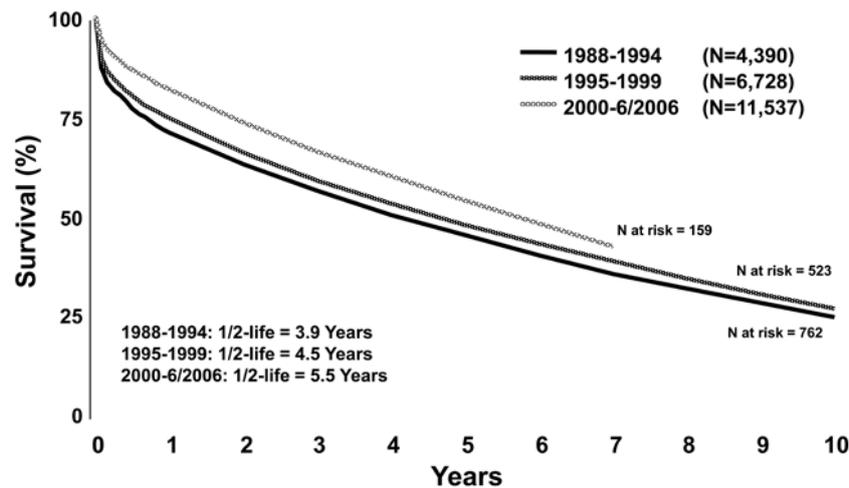
図 4 成人肺移植症例の年代別生存率³⁾

表 1 死亡原因

	0-30Days (N=1622)	31 Days - 1 Year (N=2781)	>1 Year - 3 Years (N=2481)	>3 Years - 5 Years (N=1445)	>5 Years -10 Years (N=1592)	>10 Years (N=310)
BRONCHIOLITIS	8 (0.5%)	129 (4.6%)	648 (26.1%)	412 (28.5%)	394 (24.7%)	62 (20.0%)
ACUTE REJECTION	70 (4.3%)	50 (1.8%)	40 (1.6%)	10 (0.7%)	11 (0.7%)	0
LYMPHOMA	1 (0.1%)	74 (2.7%)	56 (2.3%)	26 (1.8%)	41 (2.6%)	15 (4.8%)
MALIGNANCY, OTHERS	2 (0.1%)	71 (2.6%)	145 (5.8%)	114 (7.9%)	151 (9.5%)	22 (7.1%)
CMV	0	86 (3.1%)	25 (1.0%)	5 (0.3%)	3 (0.2%)	0
INFECTION, NON-CMV	330 (20.3%)	1011 (36.4%)	578 (23.3%)	278 (19.2%)	292 (18.3%)	59 (19.0%)
GRAFT FAILURE	458 (28.2%)	504 (18.1%)	462 (18.6%)	274 (19.0%)	286 (18.0%)	61 (19.7%)
CARDIOVASCULAR	180 (11.1%)	109 (3.9%)	77 (3.1%)	63 (4.4%)	76 (4.8%)	17 (5.5%)
TECHNICAL	134 (8.3%)	63 (2.3%)	16 (0.6%)	4 (0.3%)	11 (0.7%)	4 (1.3%)
OTHER	439 (27.1%)	684 (24.6%)	434 (17.5%)	259 (17.9%)	327 (20.5%)	70 (22.6%)

る施設が増加している。術後早期に用いる導入療法としても、ALG/ATGなどの抗リンパ球抗体に代わって、より副作用の少ないIL-2 receptor antagonistが用いられるようになった。また、最近、シクロスポリン吸入療法が、移植肺の慢性拒絶反応である閉塞性細気管支炎の発生を抑制し、術後生存率を改善させるというランダム化比較試験が報告され注目されている⁵⁾。

また、1995年のWisconsin大学からの報告⁶⁾を最初として、心停止ドナーからの肺移植の報告が散見されるようになった。心停止ドナーからの肺移植は未だ普及するには至っていないが、世界的なドナー不足を解消するためのブレイクスルーの一つとして注目を集めている。本邦においても、ワーキンググループが立ち上げられその可能性が模索されている。

2. 本邦における肺移植の現状

本邦における臓器移植治療は、死生観の違いなど脳死をめぐる諸問題により欧米での実施から大幅に遅れたが、1997年10月より臓器移植法が施行され、法的に脳死臓器移植が可能となった。1998年4月には、脳死肺移植実施施設として、東北大学、京都大学、大阪大学、岡山大学の4施設が認定され、同年8月より肺移植登録が開始された。2000年10月には日本における初の肺移植が生体肺葉移植として岡山大学で実施され、2002年3月には日本初の脳死肺移植が東北大学、大阪大学で片肺ずつ同時に施行された。2005年7月からは、新たに獨協医科大学、千葉大学（後に取り消し）、福岡大学、長崎大学が脳死肺移植施設認定を受け、本邦における肺移植施

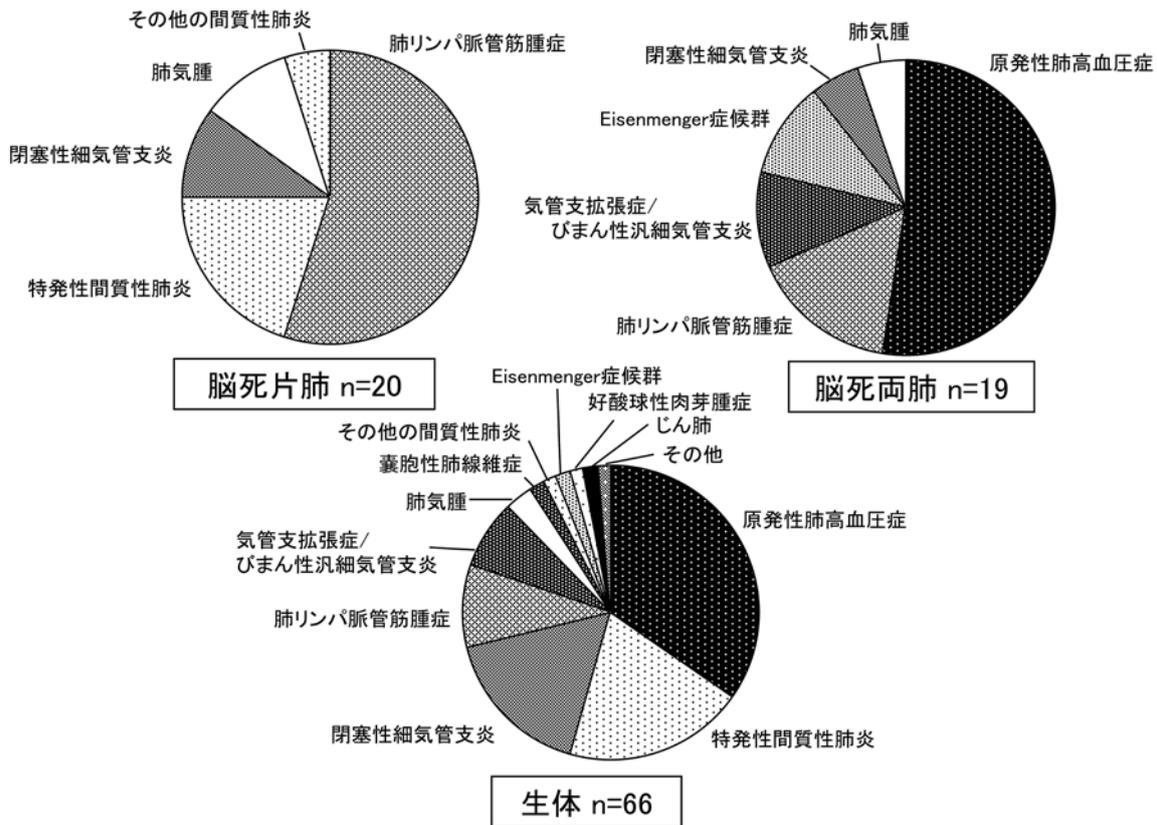


図5 本邦における肺移植症例の術式別適応疾患⁷⁾

設は7施設となり、これまでに獨協医科大学を含む6施設で脳死肺移植が実施されている。

また、わが国における肺移植の特徴として、脳死提供臓器の少なさに起因した生体肺葉移植の比重が大きいがことがあげられる。しかし、肝の再成長が期待できる生体肝移植と違い、肺は再成長が期待できないことから、ドナーの負担が大きく、制約も多い。ドナーの負担を少なくするため一人のドナーからは一葉のみの提供となる。一方、成人レシピエントには生存のためには二葉が必要となり、二人の血液型が一致したドナーが必要となりボトルネックとなっている。一方、小児では一葉の移植でも成人までの成長が期待しうるので生体一肺葉移植が施行され始めている。

2009年1月に発表された6th Japanese Registry Report⁷⁾によれば、わが国では2008年12月までに、脳死肺移植53例(両側23例/片肺30例)、生体肺葉移植77例(両側68例/片肺9例)の合計130例の肺移植手術が行われた。2008年に限っては、脳死肺移植14例、生体肺葉移植11例の合計25例が行われ、脳死肺移植は2007年の9例、合計数も2007年の18例を越えこれまでの最高で、生体肺葉移植も2002年の12例に次ぐ症例数であった。

疾患別では、原発性肺高血圧症36例(脳死12例/生体24例)、肺リンパ脈管筋腫症27例(20/7例)、特発性間質性肺炎21例(5/16例)、閉塞性細気管支炎17例(3/14例)、間質性肺炎8例(4/4例)、気管支拡張症7例(2/5例)、肺気腫3例(2/1例)、アイゼンメンジャー症候群3例(2/1例)、以下、嚢胞性線維症、肺嚢胞症、肺好酸球性肉芽腫症、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症、肺胞蛋白症、多発性肺動静脈瘻、慢性血栓性肺高血圧症、再移植各1例であった(図5)。適応疾患の分布はISHLT registryと大きく異なっている。これは、本邦において $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症に代表される若年性の肺気腫症例が比較的少ないこと、極めて限られた脳死下臓器移植提供数を背景として、より予後の厳しい症例や比較的若年の症例が肺移植適応疾患者とされる傾向にあることなどが関連していると推測される。また、ISHLTでは肺移植適応疾患の1%を占めるに過ぎない肺リンパ脈管筋腫症が、本邦においては130例中27例(21%)を占める主要な疾患となっていることも大きな特徴である。

移植後の生存数は、脳死肺移植53例中40例、生体肺葉移植77例中63例、合計130例中103例であり、Kaplan-Meier法による生存率は、3年生存率が全例で78.2%、脳死肺移植71.5%、生体肺葉移植82.1%、5年生存率が

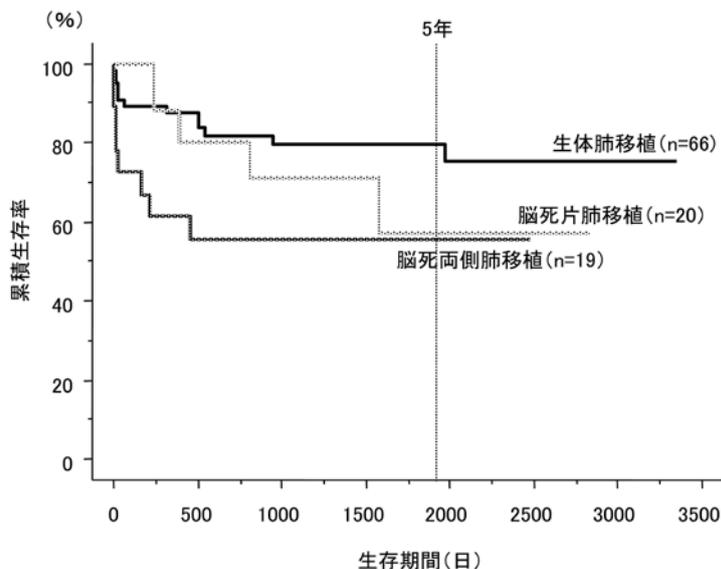


図6 本邦における肺移植症例の術式別生存率¹²⁾

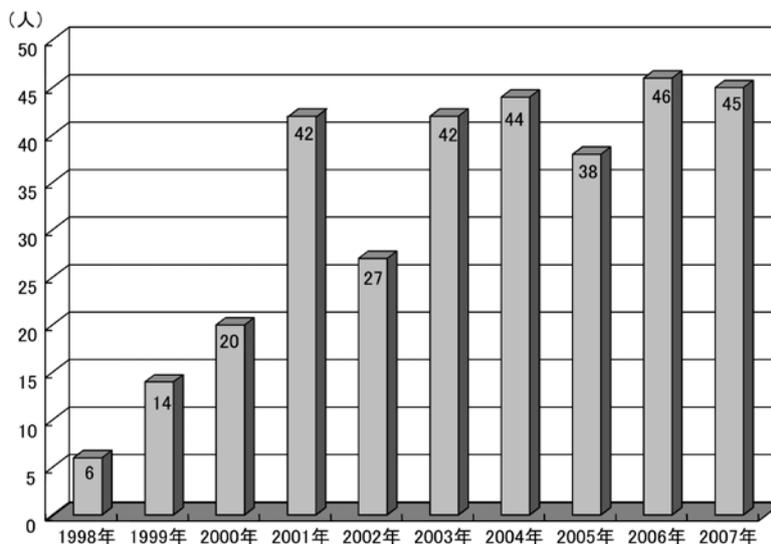


図7 本邦における肺移植新規登録患者数の年次推移¹²⁾

全例74.8%，脳死肺移植66.0%（両側62.5%，片肺61.8%），生体肺葉移植79.7%であった（図6）。本邦の肺移植後の生存率はISHLTの成績と比較しても良好であり，特に生体肺移植での成績がよいのが特徴である。

術後のレシピエントの活動性の状況では，脳死肺移植，生体肺葉移植ともにH-J IまたはIIの症例が90%以上を占めている。術前は，殆どの症例でH-J IVあるいはVであったと推測されることから，多くの症例で活動性が改善していると考えられる。

3. 本邦における肺移植登録

肺移植を希望する患者は，各脳死肺移植実施施設での検査入院を経て，各施設の肺移植適応検討委員会で評価

を受ける。移植適応ありと判定されると，中央肺移植適応検討委員会で再度審査を受け，移植適応が認定されると，日本臓器移植ネットワークに肺移植レシピエント候補者として登録される。日本臓器移植ネットワークへの肺移植希望者の新規登録数の年次推移を図7に示す。1998年の登録開始以降，ここ数年は40例前後の肺移植希望者が新たに登録されており，現在までおよそ370例の登録があった。血液型別にみると，A型の登録が133例，O型が112例，B型が90例，AB型が35例であり，血液型の人口分布とおおむね一致している。これまで登録されたもののうち90例が脳死肺移植もしくは生体肺葉移植を受けた。脳死肺移植までの，およその待機期間は2～3年ほどであり，これまで163例が待機中に死亡

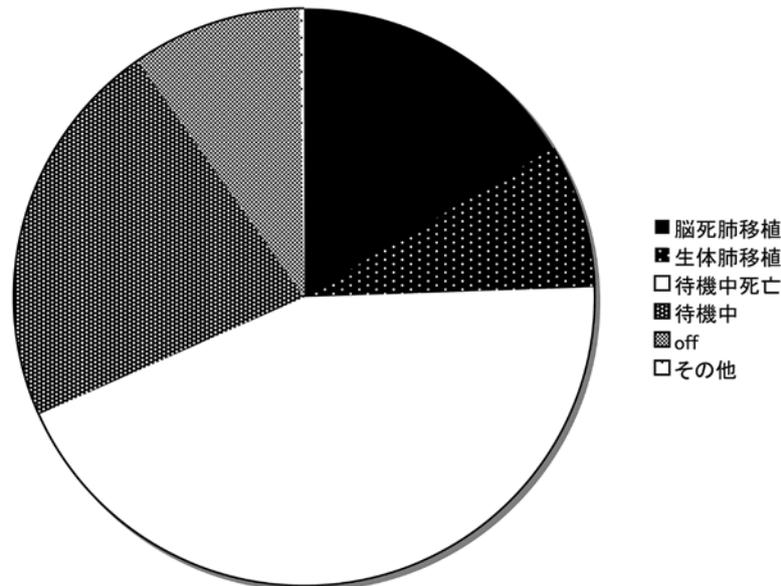


図8 本邦における待機症例内訳

している(図8)。また登録しても現在待機を休止している症例が35例ほどおり、その結果、実際の待機患者は現在80例あまりとなっている。

4. 獨協医科大学における肺移植

本学では、2005年の脳死肺移植施設認定以来、終末期慢性呼吸不全症例5例に対し肺移植適応検討委員会を開催し移植適応を検討、4例に肺移植適応ありと判定した。その内2例は日本臓器移植ネットワークに登録され、塵肺症1例に脳死肺移植を施行した。気管支拡張症1例は待機中に呼吸不全にて死亡した。また、間質性肺炎1例が中央肺移植適応検討委員会にても移植適応ありと判定されたが臓器移植ネットワーク登録前に急性増悪死亡した。現在、気管支拡張症1例が登録作業中である。

塵肺症症例に対する脳死片肺移植⁸⁾は、平成21年1月9日に施行された。症例は35歳の男性で、22歳時に磨き粉を自殺企図の目的で摂取し、その後嘔吐、誤嚥し急性肺傷害を罹患した既往がある。その後気胸を発症し気胸治療と同時に行った肺生検の病理所見で塵肺症と診断された。呼吸困難が進行し、31歳時に在宅酸素療法が導入され移植目的に平成17年当院紹介となった(図9)。施設および中央の移植適応検討委員会にて移植適応ありと判定され、平成18年3月日本臓器移植ネットワークに登録、待機となった。平成21年1月9日未明、日本臓器移植ネットワークから脳死ドナーが出現しマッチングの結果優先順位1位である旨連絡を受け、本人に移植意思の最終確認を行い承諾、摘出チーム3名がドナー病院に出発した。現地にて肺の状態を最終評価し右肺使用可能

と判定、ドナーおよびレシピエントの手術がそれぞれの病院で開始された。ドナー右肺は21時に獨協医大に到着しレシピエント右肺の摘出を待つて吻合移植した(図10)。レシピエントの手術時間は9時間55分。PCPS使用時間は4時間19分。肺虚血時間は8時間11分であった。術後移植肺は虚血再灌流傷害により肺水腫となり、一時P/F=150となったが、NO吸入と利尿により改善し、第8病日にはICUから一般病棟に帰室、第62病日に酸素投与なしに退院した。現在外来通院中である。

5. 肺移植の今後の展望

肺移植医療を今後さらに発展させていくためには、ドナーソースの拡大が最も重要な課題であると思われる。欧米においては、臓器提供数が頭打ちになっている状況であるが、脳死下臓器提供が桁違いに少ない本邦においては、法律の改正を含めた社会的な働きかけによって、善意の臓器提供数を増加させる余地は十分にあるものと思われる。昨今、臓器取引と移植ツーリズムの問題が世界的に取り上げられてきている。2008年には、イスタンブール宣言⁹⁾が採択され、世界保健機構(WHO)も渡航移植を禁止する方向で検討を進めており、国内での善意の臓器提供数を確保する早急な法改正が望まれていたところ、本年臓器移植法が改定され、来年から施行されることが決まった。また、前述したとおり、ドナーソース拡大のための方策として世界的に注目されているものの一つに、心停止ドナーからの肺移植があり、臨床例も散見されるようになった。本邦においても、心臓死ドナー肺移植ワーキンググループが立ち上げられ、その可

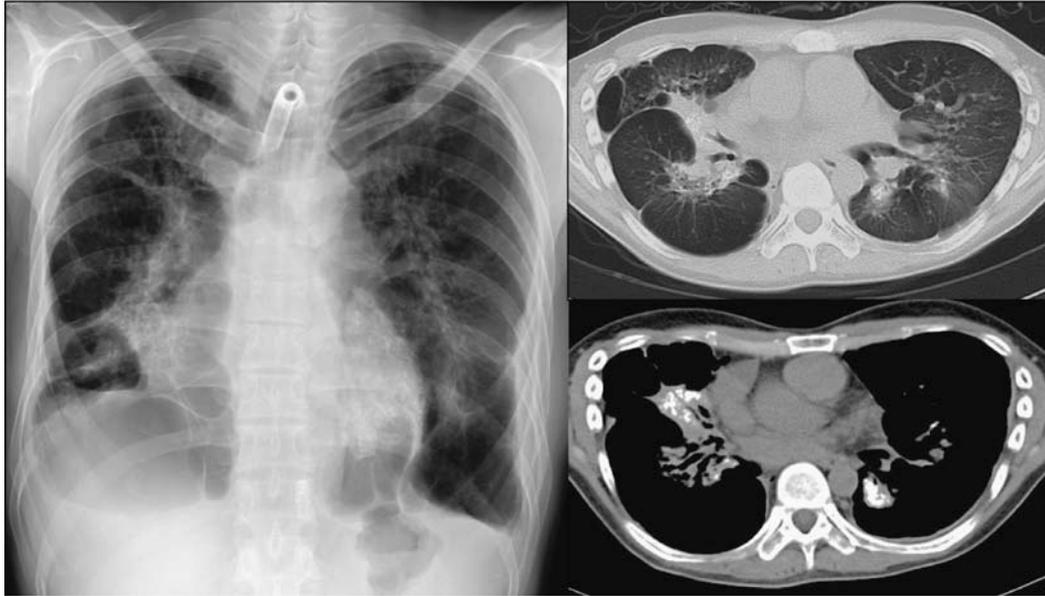


図9 塵肺症例の初診時胸部X線写真およびCT写真⁸⁾



図10 塵肺症例に対する脳死右肺移植手術の術中写真
左：レシピエント摘出前の病的肺. 右：ドナー肺移植後.

能性が探索されているが、本邦においてこの問題に取り組んで行くに当たっては¹⁰⁾、医学的な可能性を検討していくとともに、法律上の妥当性の検討、社会的なコンセンサスの形成なども視野に入れた総合的なアプローチが必要であろう。

また、肺移植後急性期合併症の中で頻度・重症度の高いprimary graft failureの克服も重要な課題である。primary graft failureは肺水腫と肺血管抵抗上昇を特徴とする急性肺障害であり、その原因の多くは、虚血中あるいは再灌流時に起こる血管内皮細胞傷害を本体とするいわゆる虚血・再灌流傷害であると考えられている。肺

保存液の改良や、様々な薬剤の投与により発生頻度は以前より減少したとされるが、今日でも重症の虚血・再灌流傷害の発生頻度は15%程度とされ、不幸な転帰をたどる症例も少なくない。炎症抑制・内皮細胞保護を目的とした様々なアプローチは出尽くした感があり、今後は内皮細胞の再生を視野に入れた基礎的・臨床的研究が必要¹¹⁾であると思われる。

閉塞性細気管支炎は、移植肺における慢性拒絶反応と位置づけられており、肺移植レシピエントの長期予後を規定する合併症である。移植後5年までに45%のレシピエントが閉塞性細気管支炎症候群を発症するとされ、病

態解明と予防・治療法の確立が急務である。閉塞性細気管支炎の本態は、同種免疫反応に伴う細気管支上皮細胞傷害とこれに引き続き起こる内腔への反応性の線維性結合組織の増生であることが推測されているが、発症機序の詳細は未だ不明である。本合併症の克服のためには、同種免疫反応によるグラフト細気管支上皮細胞傷害を抑制する方法、上皮細胞脱落后に発生する反応性の線維性結合組織の増生を抑制する方法、さらに上皮細胞脱落后をもたらす同種免疫反応を抑制するとともに正常な上皮細胞を再生させるアプローチなどがあり得る。ここでも、免疫反応の抑制のみならず、再生の概念を加えた治療法の開発が重要であると考えられる。

おわりに

肺移植の世界と本邦における現状を、ISHLT Registry Reportならびに本邦肺移植症例登録報告に基づいて概説するとともに、本学における肺移植の取り組み、および肺移植の展望を述べた。本邦における肺移植の成績は、症例数が少ないものの、国際データと比較して遜色のないものとなっている。また、生体肺葉移植は日本において発展している分野であり、これからさらに成績が向上していくことを期待したい。

文 献

- 1) Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR Jr. Lung homotransplantations in man : Report of the initial case. *JAMA* **186** : 1065-1074, 1963.
- 2) Toronto Lung Transplantation Group : Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Eng J Med* **314** : 1140-1145, 1986.
- 3) ISHLT home page on internet, <http://www.isHLT.org/>.
- 4) Okada Y, Kondo T : Impact of lung preservation solutions, Euro-Collins vs. low-potassium dextran, on early graft function : a review of five clinical studies. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* **12** : 10-14, 2006.
- 5) Iacono AT, Johnson BA, Grgurich WF, Yousef JG, Corcoran TE, Seiler DA, Dauber JH, Smaldone GC, Zeevi A, Yousem SA, Fung J, Burckart GJ, McCurry KR, Griffith BP : A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. *N Eng J Med* **354** : 141-150, 2006.
- 6) Steen S, Sjoberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L : Transplantation of lungs from a non-heart beating donor. *Lancet* **357** : 825-829, 2001.
- 7) 日本肺および心肺移植研究会 : 我が国における肺移植の現状—6th Japanese Registry Report—. 第25回日本肺および心肺移植研究会抄録集. 長崎. 2009.
- 8) Chida M, Fukuda H, Araki O, Tamura M, Umezu H, Miyoshi S : Lung transplantation for aspiration-induced silicosis of the lung : Case report. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. in press.
- 9) 国際移植学会 : 臓器取引と移植ツーリズムに関するイスタンブール宣言. *移植* **43** : 368-377, 2008.
- 10) 岡田克典, 近藤丘 : 心停止ドナーからの肺移植の現状と課題. *今日の医療* **17** : 683-688, 2004.
- 11) 岡田克典, 近藤丘 : 肺移植の現状と展望. *呼吸* **27** : 547-554, 2008.
- 12) 日本肺および心肺移植研究会 : 本邦肺移植症例登録—2008—. *移植* **43** : 474-476, 2008.