

肺移植

—本学での実施を目指して—

星川 康

(藤田医科大学医学部・呼吸器外科学)

(1) 緒言

肺移植は、いまや終末期肺疾患に対する治療の重要な選択肢である。日本の肺移植実施認定施設は、当初、東北、大阪、京都、岡山の4大学病院のみであったが、後に福岡、長崎、獨協医科3大学病院が認定され7施設となり、2014年には新たに千葉大学と東京大学の2施設が加わり9施設となった。2020年12月本学は、日本で10施設目(心肺同時移植実施施設の国立循環器病センターを含めると11施設目)、中部地方では初の肺移植実施施設認定を受け、2021年2月から正式に脳死肺移植希望患者さんの適応検討、待機登録を開始した。本項では、肺移植の現況、適応、手術手技、成績、今後の課題、本学肺移植チームの取り組みについて概説する。

(2) 世界と日本の現況

国際登録における脳死肺移植数は、1992年1月から2018年6月末までで成人67,493例、小児2,323例、合計69,816例に達している。一方本邦では、2020年12月末現在、脳死肺移植584例、生体肺移植251例、心肺同時移植3例の計838例の肺移植が施行された³。2009年までは毎年1桁台の脳死肺移植実施数であったが、2010年の改正臓器移植法施行以後著増し、2019年、2020年いずれも58例であった。しかし、肺移植待機登録患者は肺移植実施数を上回るペースで増加しており、2019年は180名、2020年は173名が新たに登録されている³。2021年8月末現在の累積登録者数は1,900名となり、このうち666名(35%)が肺移植を受けた(脳死移植595名、生体移植67名、渡航移植4名)。一方、491名(26%)が現在待機中で、待機中死亡は709名(37%)に及ぶ⁴。2020年の脳死肺移植58例の登録から肺移植までの待機日数の平均は900日(約2年5か月)を超える。依然としてドナー肺不足は深刻である。

(3) 適応

脳死肺移植の適応は、肺移植関連学会協議会によりその基準が定められた以下の3ステップ(表1-3)で判断する。まず1. 一般的適応指針(表1)を満たしているか、次に2. 肺移植の適応となる疾患(表2)かどうか、そして3. 除外基準(表3)に当てはまらないかどうかである。

1. 一般的適応指針(表1)では、治療に反応しない慢性進行性肺疾患で、肺移植以外に救命の有効な手段がなく、残存余命が限定されると判断される場合肺移植の適応となる。レシピエントには年齢制限があり、本人の精神状態、治療の必要性の認識、家族の協力体制にも言及されている。移植後の定期検査・免疫抑制療法を理解し、心理学的・身体的にそれらに耐えうることも重要である。2. 疾患として、肺高血圧症、特発性間質性肺炎、その他の間質性肺炎など表2に示すものが適応となる。3. 除外基準(表3)は、肺移植によって救命することが困難と考えられる状況を示す基準で、肺外の活動性の感染巣、悪性腫瘍・骨髄疾患など他の重要臓器の不可逆性障害、精神社会生活上の重要な障害の存在などが含まれている。

両肺移植か片肺移植かの選択は、基本的に肺動脈性肺高血圧症、アイゼンメンゲル症候群、慢性血栓塞栓性肺高血圧症などの肺高血圧症、慢性肺気腫や特発性間質性肺炎などに著明な肺高血圧を伴うもの、気管支拡張症やびまん性汎細気管支炎のように慢性気道感染を伴うもの、両側の気胸歴のある閉塞性細気管支炎、この他片肺移植をして罹患片肺が遺残した場合著しく不具合を来すと判断される場合は両肺移植を、その他は、深刻なドナー肺不足を背景とする臓器シェアの観点から本邦では片肺移植を選択している⁵。

生体肺移植の適応は、前述の脳死肺移植の適応を満たし、原因疾患と全身状態を鑑みて脳死肺移植を受けられることのできる可能性がほとんどないと判断されることである⁶。生体肺移植には、原則として2名のドナー

表1 肺移植レシピエントの一般的適応指針 (肺移植関連学会協議会 2015年)

| |
|--|
| 1. 治療に反応しない慢性進行性肺疾患で、肺移植以外に患者の生命を救う有効な治療手段が他にない。 |
| 2. 移植医療を行わなければ、残存余命が限定されると臨床医学的に判断される。 |
| 3. レシピエントの年齢が、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。 |
| 4. レシピエント本人が精神的に安定しており、移植医療の必要性を認識し、これに対して積極的態度を示すとともに、家族及び患者をとりまく環境に十分な協力的体制が期待できる。 |
| 5. レシピエント症例が移植手術後の定期的検査と、それに基づく免疫抑制療法の必要性を理解でき、心理学的・身体的に十分耐えられる。 |

表2 肺移植レシピエントの適応となりうる疾患 (肺移植関連学会協議会 2015年)

| |
|--|
| 1 肺高血圧症 |
| 1.1 特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症 |
| 1.2 薬物/毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症 |
| 1.3 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症 |
| 1.4 門脈圧亢進に伴う肺動脈性肺高血圧症 |
| 1.5 先天性短絡性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (アイゼンメンジャー症候群) |
| 1.6 その他の疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 |
| 1.7 肺静脈閉塞症 (PVOD)/肺毛細血管腫症 (PCH) |
| 1.8 慢性血栓性肺高血圧症 |
| 1.9 多発性肺動脈瘤 |
| 1.10 その他の肺高血圧症 |
| 2 特発性間質性肺炎 (IPPs) |
| 2.1 特発性肺線維症 (IPF) |
| 2.2 特発性非特異性間質性肺炎 (INSIP) |
| 2.3 特発性上葉優位型間質性肺炎 (IPPFE) |
| 2.4 上記以外のIPPs |
| 3 その他の間質性肺炎 |
| 3.1 膠原病合併間質性肺炎 |
| 3.2 薬剤性肺障害 |
| 3.3 放射線性間質性肺炎 |
| 3.4 慢性過敏性肺炎 |
| 3.5 上記以外のその他の間質性肺炎 |
| 4 肺気腫 |
| 4.1 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) |
| 4.2 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠乏症 |
| 5 造血幹細胞移植後肺障害 |
| 5.1 閉塞性GVHD |
| 5.2 拘束性GVHD |
| 5.3 混合性GVHD |
| 6 肺移植手術後合併症 |
| 6.1 気管支合併症 (吻合部および末梢も含む) (狭窄など) |
| 6.2 肺動脈吻合部合併症 (狭窄など) |
| 6.3 肺静脈吻合部合併症 (狭窄など) |
| 7 肺移植後移植片慢性機能不全 (CLAD) |
| 7.1 BOS |
| 7.2 RAS |
| 7.3 その他のCLAD |
| 8 その他の呼吸器疾患 |
| 8.1 気管支拡張症 |
| 8.2 閉塞性細気管支炎 |
| 8.3 じん肺 |
| 8.4 ランゲルハンス細胞組織球症 |
| 8.5 びまん性汎細気管支炎 |
| 8.6 サルコイドーシス |
| 8.7 リンパ管筋腫症 |
| 8.8 嚢胞性線維症 |
| 9 その他、肺・心肺移植関連学会協議会で承認する進行性肺疾患 |

表3 肺・心肺移植レシピエントの除外基準 (肺移植関連学会協議会 2015年)

| |
|---|
| 1) 肺外に活動性の感染巣が存在する。 |
| 2) 他の重要臓器に進行した不可逆性障害が存在する。 悪性腫瘍 骨髄疾患 冠動脈疾患 高度胸郭変形症 筋・神経疾患 肝疾患 (T-bil>2.5mg/dl) 腎疾患 (Cr>1.5mg/dl, Ccr<50ml/min) |
| 3) 極めて悪化した栄養状態。 |
| 4) 最近まで喫煙していた症例。 |
| 5) 極端な肥満。 |
| 6) リハビリテーションが行えない、またはその能力が期待できない症例。 |
| 7) 精神社会生活上に重要な障害の存在。 |
| 8) アルコールを含む薬物依存症の存在。 |
| 9) 本人および家族の理解と協力が得られない。 |
| 10) 有効な治療法のない各種出血性疾患および凝固能異常。 |
| 11) 胸膜に広範な癒着や瘢痕の存在。 |
| 12) HIV (human immunodeficiency virus) 抗体陽性。 |

表4 生体肺移植ドナー適応基準 (日本移植学会 生体部分肺移植ガイドライン)

| |
|----------------------------------|
| 1. 「日本移植学会倫理指針」で定める範囲内の親族*1 |
| 2. 「日本移植学会倫理指針」で定める範囲の年齢*2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 (治療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 |

*1 6親等内の血族、配偶者と3親等内の姻族。
*2 未成年者ならびに自己決定能力に疑いのある場合には、ドナーとしてはならない。ただし、18歳から19歳の未成年者については、以下の条件が満たされていれば、親族間の臓器提供が認められる場合がある。
・ドナーが成人に匹敵する判断能力を有していることが精神科医等によって認められていること。
・ドナーが十分な説明を受けた上で書面により同意していること。
・当該医療機関の倫理委員会が個別の事例としてドナーとなることを承認していること。
・ドナーの同意とともに親権者、または未成年者後見人からも書面による承諾が得られていること。
・事前に日本移植学会倫理委員会に意見を求めること。ただし、緊急の場合にはこの限りではないが、移植手術後、上記を証する書類とともに、概要を日本移植学会倫理委員会に報告すること。

の存在が必要となる。生体肺移植ドナー適応基準（表4）は日本移植学会「生体部分肺移植ガイドライン」⁶および倫理指針⁷に記載されている通り、親族（6親等内の血族、配偶者と3親等内の姻族）（肺移植実施施設ごとに親族の範囲を設定している）、成人であること、レシピエントと血液型が適合すること、全身性の活動性感染症がないこと、悪性腫瘍がないこと、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、そして各施設が設定する肺機能の基準を満たすことである。

（4）手技

脳死肺移植術は、脳死ドナーからの肺摘出術とレシピエントへの肺植え込みからなる。肺摘出術は他の臓器、とりわけ心臓摘出医との連携が重要である。心臓摘出医が胸骨正中切開、心嚢開放し、心臓評価を行った後、肺摘出医は両側の縦隔胸膜を順次切開し、ドナー肺の移植適否の最終評価を行う。心臓摘出医の血管剥離、上行大動脈へのU字縫合の後、肺動脈幹に巾着縫合をかけタニケットを通しておく。全身へパリン化の後、心臓摘出医が心灌流液注入用カテーテルを上行大動脈に挿入。次いで、肺摘出医が肺動脈カテーテルを挿入し肺保存液灌流回路と接続する。クロスクランプ、心停止、左心房（あるいは左心耳）切開の後、肺保存液灌流を開始。心臓摘出後、心嚢後壁横切開、食道腹側の用手的剥離（気管分岐部の高さまで）、左右肺靭帯切離、食道腹側胸膜切開、右は奇静脈弓、左は遠位大動脈弓切離、気管両側の構造物の切断を行う。換気により肺を伸展させ、自動縫合器で気管を切断し、両肺をブロックで摘出する。

レシピエントの両肺移植術は、仰臥位、クラムシャル切開で行う。胸膜癒着があれば剥離し、上下肺静脈を可能な範囲で剥離してテーピングしておく。必要に応じて、体外循環（人工心肺や体外式膜型人工肺 [extracorporeal membrane oxygenation, ECMO]）を導入し、右肺摘出（上下肺静脈をそれぞれ自動縫合器で切離、肺動脈上幹を結紮切離後、その分岐末梢を自動縫合器で切離、気管支上幹、中間幹をそれぞれ自動縫合器で切離）→右グラフト肺植え込み（右主気管支幹吻合、肺動脈吻合、肺静脈吻合）→左肺摘出（自動縫合器による上下肺静脈切離、左主肺動脈切離、上下葉気管支幹切離）→左グラフト肺植え込みを行う。体外循環を離脱し、丹念な止血操作を行い、左右胸腔に2本ずつ胸腔ドレーンを留置し閉胸する。

（5）成績

元々肺機能が著しく低下した患者の疾患肺を摘出し、新たな肺を植え込む治療であり、さらには術後強

力な免疫療法等を要するため、（本稿では割愛するが）術後しばしば厳しい呼吸循環管理を要し、慢性期に至るまで拒絶反応や感染等、重症併発症の予防・治療が重要な課題である。

国際登録の成人脳死両肺移植例40,623例の生存期間中央値は7.8年、脳死片肺移植例20,034例では4.8年と報告されている。成人脳死肺移植後30日以内死亡原因として最も多いのが移植肺機能不全(22.0%)で、次いでサイトメガロウイルス (CMV) 以外の感染(17.2%)、多臓器不全 (14.5%)、心血管疾患 (13.1%)、手術関連死 (11.7%) とつづく。術後31日以降1年までは、CMV 以外の感染症が最多 (33.1%) で、1年以降は閉塞性細気管支炎症候群 (BOS, 21-30%)、CMV 以外の感染症 (16-21%)、グラフト機能不全 (15-19%) が多い。とりわけ1年以降、悪性疾患の死因に占める割合が漸増する (1-3年, 8.8%; 3-5年, 12.8%; 5-10年, 15.4%; 10年-, 15.0%)⁹。

2020年末までの本邦の脳死肺移植例584例の5年生存率は73.00%、10年生存率は60.74%と国際登録のデータに比し良好である。死亡原因として最も多いのは感染症 (31.9%) で、慢性移植肺機能不全 (chronic lung allograft dysfunction, CLAD, 25.5%) がつづく。近年、EB virus 感染に関連したリンパ増殖性疾患 (PTLD) や悪性腫瘍による慢性期死亡 (11.3%) が増加傾向であることも1つの特徴である。

（6）今後の課題

肺移植における最も重要な課題の1つは、やはり待機登録者数に比しドナー肺提供数が極端に不足していることであろう。一般市民への啓発活動、脳死事例が発生した際に主治医の先生に臓器提供のオプション提示をしていただくための方策の検討、脳死ドナー肺をいかに早期に評価して管理し移植に適する状態に保つ（あるいは改善させる）か、これまでも今後も重要な課題である。移植後慢性期の2大死因の1つ一般細菌・ウイルス・真菌・抗酸菌などの感染症の予防、制御は、固形臓器移植の中で最も強力な免疫抑制療法を要する肺移植においては、極めて重要である。2大死因のもう1つ CLAD と、関連するドナー特異的抗体関連拒絶反応の診断と制御も極めて重要な課題である。加えて、他の肺移植適応疾患に比し待機中死亡率が極めて高い特発性間質性肺炎やその他の間質性肺炎症例の適切な待機登録時期の決定、脳死ドナー肺の標準的適応基準から逸脱するマージナルドナー肺や心停止患者肺の活用を目指した Ex-vivo lung perfusion (EVLP) の導入、ひとたび移植が始まると超長時間労働を余儀なくされる医療従事者の働き方改革など、課題は山積みである。

(7) 本学肺移植チームの取り組み

日本臓器移植ネットワークとの事務手続き、待機登録システム構築を経て、2021年2月から毎週土曜日に肺移植外来を開設し、松田安史准教授とICU看護師を兼務する肺移植レシピエントコーディネーター2名が、説明、適応検討、待機登録手続きに従事している。2021年9月末までに、17名の肺移植希望症例をご紹介いただき、15名に肺移植の詳細な説明を行った（3名は呼吸不全のため当院受診できず、入院中の病院に往診の上説明）。うち12名を地区（藤田医科大学内）肺移植適応検討委員会で検討し、7名を中央肺移植検討委員会に提出し、1名が待機リストに登録された。この間既に3名が死亡している。2名は中央肺移植検討委員会での審査中、1名は肺移植説明を受け検査中で、死因はいずれも原疾患による呼吸不全であった。既存の肺移植実施施設の中には、外来受診できない呼吸状態の患者さんは脳死肺移植の適応外と判断するところもあるが、地域の呼吸器内科の先生方と、肺移植適応と望ましい紹介時期について一緒に考えさせていただき重要な機会と考え、当面は当院を受診できない症例であっても往診し、説明の上、適応検討を行う方針としている。

この間、手術室とのシミュレーションを繰り返し、近日中に当院の待機症例に適合する脳死ドナー発生を想定した机上シミュレーションを予定している。

(8) おわりに

肺移植の現況、適応、手術手技、成績、今後の課題、本学肺移植チームの取り組みについて概説した。安全な肺移植実施に向け、着実に準備を進めたい。引き続きご支援を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

文 献

1) Chambers DC, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Khush KK, Potena L, Sadavarte A, Singh TP, and Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation :

37th adult lung transplantation report - 2020 ; focus on deceased donor characteristics. *J. Heart Lung Transplant.* 2020 ; 39 : 1016 - 1027.

- 2) Hayes D Jr, Harhay MO, Cherikh WS, Chambers DC, Khush KK, Hsich E, Potena L, Sadavarte A, Singh TP, Zuckermann A, and Stehlik J ; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : Twenty-third pediatric lung transplantation report - 2020 ; focus on deceased donor characteristics. *J. Heart Lung Transplant.* 2020 ; 39 : 1038 - 1049.
- 3) 日本肺および心肺移植研究会：レジストリーレポート. <<http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/pg185.html>> (2021年9月26日閲覧).
- 4) (公社)日本臓器移植ネットワーク：移植に関するデータ. <<http://www.jotnw.or.jp/datafile/index.html>> (2021年9月26日閲覧).
- 5) 星川 康：肺移植の適応疾患・除外条件. 脳死肺移植. 近藤 丘, 岡田克典 編, よくわかる！肺移植. 南江堂, 東京. 2014 ; pp.13 - 15.
- 6) 日本移植学会：生体部分肺移植ガイドライン. <<http://www.asas.or.jp/jst/pro/guideline/lung.php>> (2021年9月29日閲覧).
- 7) 日本移植学会：倫理指針. <<http://www.asas.or.jp/jst/about/ethics.php>> (2021年9月29日閲覧).
- 8) 日本移植学会. 臓器接種マニュアル. 肺採取術マニュアル 2011. <<http://www.asas.or.jp/jst/news/2011/20110930.php>> (2021年9月29日閲覧).
- 9) Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Khush KK, Meiser B, Potena L, Rossano JW, Toll AE, Singh TP, Sadavarte A, Zuckermann A, and Stehlik J ; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019 ; Focus theme : Donor and recipient size match. *J. Heart Lung Transplant.* 2019 ; 38 : 1042 - 1055.