

末期良性肺疾患に対する肺移植：欧米および本邦における現状と教室における取り組み

吉野， 一郎
九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学

山口， 正史
九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学

福山， 誠一
九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学

田川， 哲三
九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学

他

<https://doi.org/10.15017/18683>

出版情報：福岡醫學雑誌. 94 (3), pp.37-42, 2003-03-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総 説

末期良性肺疾患に対する肺移植

——欧米および本邦における現状と教室における取り組み——

九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学

吉野 一郎, 山口 正史, 福山 誠一

田川 哲三, 亀山 敏文, 小副川 敦, 前原 喜彦

Current Aspects of Lung Transplantation in Eastern Countries and Japan

Ichiro YOSHINO, Masafumi YAMAGUCHI, Seiichi FUKUYAMA

Tetsuzo TAGAWA, Toshifumi KAMEYAMA, Atsushi OSOEGAWA and Yoshihiko MAEHARA

Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University 3-1-1 Maidashi, Fukuoka 812-8582, Japan.

Abstract Approximately 1,500 lung transplantations are performed as an established treatment for progressive benign pulmonary diseases in Eastern countries. In Japan, however, lung transplantation has just started after a long dark period since the transplant law had become effective in October, 1997. Until today, 33 patients underwent lung transplantation, of whom 13 were received from brain death donors and 20 from living donors. For the patients in Kyushu, this therapeutic modality would be also expected in this district.

はじめに：肺移植の歴史

肺移植は他の臓器移植と比較して困難な点が多く、その確立・普及が遅れ、なおかつ成績もいまだ満足なものではない。肺移植の特殊性を理解していただくために、その歴史について紹介する。

1907年に英国のCarrelがネコにおける肺移植を行い、血管縫合技術を駆使した臓器移植についての先鞭つけ、後にノーベル賞を受賞している。動物実験での成功は1950年のMetras（フランス）のイヌの肺移植が初めてとされている。ヒトにおける初の肺移植は1963年米国ミシシッピ大学のHardyら²⁾により、低肺機能の肺癌患者に対する左肺全摘出後に行なわれたが、術後18日目に気管支縫合不全にて亡くなった。しかしながら、剖検所見では急性の拒絶反応や移植肺不全は認められず、肺移植が成立する可能性を示唆するものであった。その後、1960年代に40例ほどの脳死者からの臨床肺移植が行なわれたが、縫合不全や肺水腫によりすべて不成功に終わった。1970年に真菌より抽出された免疫抑制物質サイクロスポリンが移植後の拒絶反応に光明を与えることになる。1977年に腎移植、1980年に肝移植に応用され、成績の飛躍の向上をもたらした。1982年に肺高血圧症の患者への心肺移植の成功例が報告され³⁾、初めて肺という臓器の同種移植が可能ということが証明された。さらに1983年、トロント大学のCooperら⁷⁾のグループがサイクロスポリンを使用し、肺線維症の患者への片肺移植の成功例を報告した。肺移植におけるサイクロスポリンの効用は、単に免疫抑制効果のみならず、それまで副腎ステロイドホルモンに頼っていたために多かった縫合不全を減少させた。Cooperらのグループは、この片肺移植の技術を標準化し世界的な標準的な脳死肺移植法となり今日に至っている。同じ胸部のvital organである心臓の移植が成功してから約20年遅れての快挙であった。

表1 肺移植の適応疾患

閉塞性肺疾患	
▪ 化膿性	嚢胞性線維症, 気管支拡張症
▪ 非化膿性	肺気腫, 気管支・肺異成形, 閉塞製細気管炎 ウイルス, 吸入, 薬物
拘束性肺疾患	特発性肺線維症, サルコイドーシス, 好酸球肉芽腫症 珪肺症, 閉塞性細気管支炎, リンパ脈管筋腫症
肺血管性疾患	原発性肺高血圧症, 二次性肺高血圧症 アイゼンメンジャー症候群 (先天性心疾患) 肺血栓・塞栓症に伴う高血圧症 高血圧症に伴う心筋症

欧米における脳死肺移植の現状

1983年の片肺移植の成功以来、飛躍的に症例数が増加し、1990年代半ばからは毎年約1500例、2002年12月の時点で1万5千例を超える脳死肺移植が施行されており、有効な治療法がない末期的・不可逆的な良性肺疾患に対する治療法として定着してきた⁹⁾。そのうち、片肺移植が約50%、両肺・両側肺移植が約30%、心肺移植が約20%となっているが、心肺移植はドナー-sharingの観点から両肺移植にとって代わられつつある。欧米における肺移植対象疾患は肺気腫、間質性肺炎、嚢胞線維症、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症、原発性肺高血圧症が40%、15%、15%、15%、10%と上位を占めている(表1)。このうち嚢胞線維症、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症は欧米白人Caucasianに特有の疾患で本邦では稀である。感染を伴う嚢胞生疾患などは原則として両肺移植、心不全を伴う肺高血圧症では心肺移植が原則とする。

欧米における肺移植の大きな問題点としてドナー不足がある。1990年代には肺移植例数は年間1500例で頭うちとなっており、常時待機患者は500例を数え、そのうち毎年20%前後の患者が移植を受けることなく死亡している。元より脳死者の肺は傷んでいることが多く、同じ脳死体数を母数としても肺移植数は心臓移植数の5分の1であり、1つの脳死体より2つの肺が用いられる可能性を考慮すると、移植に適した脳死者の肺は心臓と比較して約10分の1と考えられる。1990年にStarnesら⁹⁾は、主に小児を対象とした生体部分肺移植を成功させた。健常者にメスを入れることの倫理的問題は残るものの、ドナー不足に対する1つの対処方として普及し、現在300例前後が実施されている。

術後成功については急性期の虚血再灌流障害、感染症、拒絶反応などの合併症がまだ克服されておら

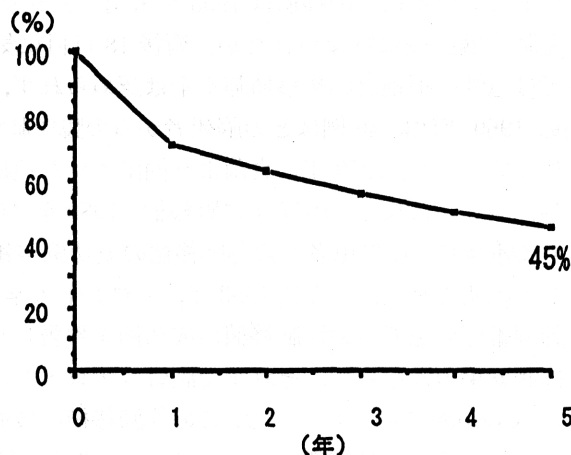


図1 脳死肺移植後の生存曲線 (今日の移植 9: 621-625, 1996より改編)
肺移植後の5年生存率は50%であり、5年後も次第に低下している。

ず、3年・5年生存率が63%、43%であり、これは他の固形臓器移植に比して低い(図1)。術後早期には約3.7%の周術期関連死亡が報告されておりその原因の多くを虚血再灌流障害が占める。虚血再灌流障害はまた移植後晩期死亡の主要原因の一つである閉塞性細気管支炎のリスク要因でもあるが、この機序の一つの大きな要因としてドナー臓器の保存時間がある。術後1年目以降の死因の約50%を感染症と拒絶反応が占めており、これは強力な免疫抑制剤の長期使用にもかかわらず拒絶反応の克服ができていないことを示しており、大きな課題となっている。しかしながら生存症例における生活の質は良好で、UNOSの公開データによると、80%以上の患者が日常生活において何ら制限なく過ごしている。術式別にみると両肺移植の5年生存率は約50%であるのに対し片肺移植は約40%強と不良であり、多変量解析では原疾患として原発性間質性肺炎が予後不良因子として報告されている³⁾。

Washington UniversityのBottafaranoら¹⁾は、生体肺ドナー62例の手術成績について、気管支断端瘻を3例(5%)に認め、そのうち1例に再手術を施行したが手術関連死亡はなかったと報告している。

日本における肺移植

1965-68年にかけて東京医大で2例、長崎大学で1例の生体肺移植が施行され、何れも不成功に終わっているが、詳細な記録は公表されていない。これは世界初の心臓移植が成功した1968年、札幌医科大学の和田教授による心臓移植が行われた1968年よりも早く、当時の呼吸器外科医の新進気鋭の意気込みが感じられる。

30年の空白をおいて1997年10月16日に「臓器の移植に関する法律」が国会や諮問機関における数年におよぶ激しい激論の後についに施行され、各種臓器の脳死移植認定施設の制定とあいまって移植医療が日本においても本格的に始動した。しかしながら初めての脳死体からの臓器移植は1999年2月まで待たなければならなかった。これは脳死そのものがまだ完全には社会的に容認されていないこと、脳死を認定する施設が制限されていること、などによる明らかな脳死ドナー不足と脳死認定施設の慎重な対応が原因と考えられ、その後移植医療推進の困難さを予兆させるものであった。そのような状況下で脳死肺移植を待てない24歳の気管支拡張症・肺化膿症の女性が1998年に岡山大学で本邦初の近代的生体肺移植を受け、成功した²⁾。これはその後の肺移植の実施にも拍車をかけ、2000年に臓器移植法案に則った脳死肺移植が東北大学と大阪大学で施行されることとなった。しかしながら以後2003年3月15日現在で13例の脳死肺移植が終末期良性進行性肺疾患症例に対して施行されているものの(表2)、日本臓器移植ネットワークに脳死移植適応症例として登録・待機中なものは常時60名前後おり、その恩恵を受けられる者はわずかである。元より脳死肺は脆弱であり、移植肺に適さない場合も多い。本邦における脳死24例のうち11例より13個の肺が移植に使用されており、肝臓の21例、心臓の17例と比べると肺の利用率はやはり明らかに低い。

表2 日本における脳死肺移植

実施期日	方法	施設	病名	転帰
1. 2000.3.29	片側	東北大	肺リンパ脈管筋腫症	死亡
2. 2000.3.29	片側	大阪大	特発性間質性肺炎	生存
3. 2000.7.8	片側	東北大	肺リンパ脈管筋腫症	生存
4. 2001.1.8	片側	東北大	特発性間質性肺炎	死亡
5. 2001.1.21	片側	大阪大	肺リンパ脈管筋腫	生存
6. 2001.3.19	片側	大阪大	原発性肺高血圧症	生存
7. 2001.7.26	片側	大阪大	特発性間質性肺炎	生存
8. 2001.7.26	片側	大阪大	肺リンパ脈管筋腫症	死亡
9. 2002.11.3	両側	東北大	原発性肺高血圧症	生存
10. 2002.1.2	片側	岡山大	間質性肺炎	生存
11. 2002.8.30	両側	京都大	原発性肺高血圧症	生存
12. 2002.11.10	両側	岡山大	原発性肺高血圧症	死亡
13. 2002.11.12	両側	東北大	閉塞性細気管支炎	生存

表3 日本における生体肺移植

	実施期日	年齢	性別	病名	方法	実施施設
1	1998.10.10	24	女性	気管支拡張症	両側	岡山大学
2	2000.1.12	30	男性	多発性肺嚢胞症	両側	大阪大学
3	2000.10.18	23	女性	リンパ脈管筋腫症	両側	岡山大学
4	2000.5.10	29	女性	閉塞性細気管支炎	両側	岡山大学
5	2000.7.25	29	女性	特発性間質性肺炎	両側	東北大学
6	2001.1.5	19	女性	原発性肺高血圧症	両側	岡山大学
7	2001.11.19	8	男性	原発性肺高血圧症	両側	岡山大学
8	2001.2.28	38	女性	特発性間質性肺炎	両側	岡山大学
9	2001.3.27	13	男性	閉塞性細気管支炎	両側	岡山大学
10	2001.5.14	10	男性	原発性肺高血圧症	右側	岡山大学
11	2001.7.8	53	女性	特発性間質性肺炎	両側	岡山大学
12	2001.7.23	27	女性	原発性肺高血圧症	両側	岡山大学
13	2001.8.13	52	女性	気管支拡張症	両側	岡山大学
14	2002.2.6	10	男性	原発性肺高血圧症	両側	岡山大学
15	2002.2.18	13	女性	原発性肺高血圧症	両側	岡山大学
16	2002.2	25	女性	嚢胞性肺線維症	両側	岡山大学
17	2002.3.25	31	女性	原発性肺高血圧症	両側	岡山大学
18	2002.4.22	49	女性	気管支拡張症	両側	京都大学
19	2002.12.2	28	女性	原発性肺高血圧症	両側	岡山大学
20	2002.12.25	45	女性	閉塞性細気管支炎	両側	岡山大学

このような状況下で、岡山大学をはじめとする移植施設ではすでに20例の生体部分肺移植が行われており(表3)、肝臓移植と同様にわが国における移植医療の現状を反映している。

九州大学における取り組み

現時点で本邦においては脳死肺移植認定施設は東北大学、京都大学、大阪大学、岡山大学であり、北海道、関東、九州地区には認定施設がなく、グラフト肺保存時間の制限(6-8時間)から、九州圏内にも肺移植施設の設立が望まれており、九州大学医学部附属病院にて脳死肺移植医療を実施する意義は大きい。また、本院は肝臓、小腸、膵・腎、心臓についての脳死認定施設であり、すでに肝臓、膵・腎、骨髄の移植が日常的に行われているため、移植施設としての基盤も整えられている。九州大学医学部附属病院では消化器・総合外科(第二外科)が中心となり、平成13年8月に生体部分肺移植が倫理委員会にて承認され、移植適応症例が生じればすぐに対応可能な状態となっている。また平成15年2月には「脳死肺移植も

表4 肺移植適応ガイドライン

閉塞性疾患	気管支拡張剤使用後の FEV 1.0 < 予測値の 25% 安静時 PaO ₂ < 55 to 60 mmHg 高炭酸ガス血症 二次性肺高血圧症 急激な FEV 1.0 の低下, 急性呼吸不全
拘束性疾患 (肺線維症)	VC, TLC < 予測値の 60-65% 安静時 PaO ₂ < 55 to 60 mmHg 二次性肺高血圧症 薬物療法が奏功しない臨床上, 画像上, 理学上の増悪
血管性疾患	NYHA III または IV 平均肺動脈圧 > 50 mmHg 平均右房圧 > 10 mmHg 心係数 < 2.5 L/min/m ²

脳死認定施設に認定された場合にのみ」という条件つきにて承認となった。

対象疾患と各々の移植適応については生体移植と脳死移植は同じであり、肺気腫などの閉塞性肺機能障害、肺線維症などの拘束性肺疾患、肺高血圧症などの肺血管疾患などであり、欧米の白人種に多い嚢胞線維症、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症は本邦では稀である（表1）。疾患ごとの適応指針が Washington University の Trulock⁸⁾ により提唱されており、表4に示すとおりである。実際の国内における脳死肺移植については登録時に症例ごとに日本臓器移植ネットワーク傘下の肺移植適応評価委員会にて決められており、生体肺移植については脳死移植待機患者以外は各施設の適応評価委員会にて決められているようである。九州大学医学部附属病院では院内臓器移植委員会の下部組織である肺移植小委員会が平成14年4月に発足し、その任を担っている。

生体ドナーの適応は、レシピエントとの適合性、ドナーの安全面、ドナーへの危険性の点から評価される。血液型、通常提供する右または左下葉の切除後予測肺活量、感染症・悪性腫瘍の有無、提供肺の肺活量がレシピエントの理想肺活量の50%以上などが主な評価項目である。

症例提示

当科に移植適応評価にてコンサルトされた2症例を紹介する。

症例1：55歳男性B型。間質性肺炎の診断にて平成7年より在宅酸素(1L/分)を導入され、外来にて管理されていたが、平成12年11月に呼吸困難感が増強し、胸部CT・レントゲン(図2)にて左肺の気腫性変化の増強を認めた。酸素投与量を5L/分に増量され、移植適応評価のため平成14年2月当科を紹介された。受診時、5L酸素/分吸入下での動脈血ガス酸素分圧は67mmHg、二酸化炭素分圧は55mmHg、画像上、著大な両下葉の蜂巣化、両上葉の気腫化を認めた。感染症、悪性腫瘍、右心不全のないことなどを確認し、移植適応ありと判断されたが、適合する生体ドナーがおらず、岡山大学第二外科に脳死肺移植登録目的にて転移し、平成14年3月に待機患者となるが、同年6月に病状が増悪し、死亡した。

症例2：47歳男性O型。平成5年より胸部レントゲン写真上、異常陰影を指摘され、特発性間質性肺炎として経過観察されるようになり、平成12年4月に呼吸困難出現し、prednisolone内服治療を開始された。平成13年5月に3年前より在宅酸素を導入されるも、次第に酸素必要量、呼吸困難感が増悪してきた

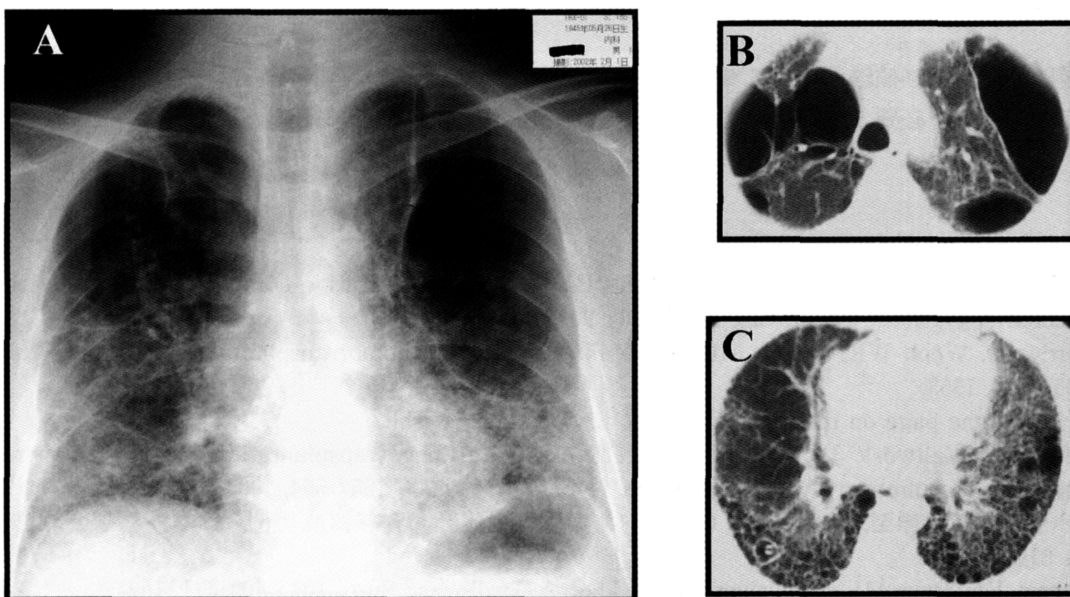


図2 症例1胸部画像

- A. 胸部レントゲン：両上中肺野に著大な気腫性変化と両下肺野の蜂巣状変化
- B. 胸部CT（上葉）：著大な気腫状変化
- C. 胸部CT（下葉）：間質の肥厚と牽引性気腫

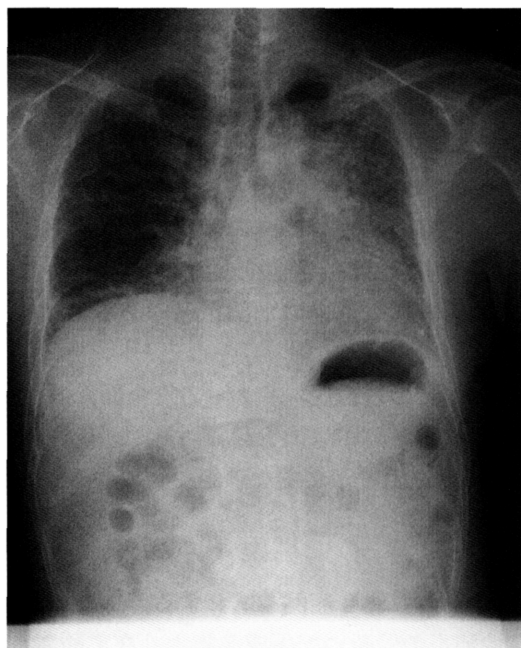


図3 症例2 胸部レントゲン写真
びまん性の網状影と肺容量減少を認める。

ため、平成14年2月に cyclophosphamide の内服治療を開始された。肺移植適応評価のため、平成14年12月、当科を紹介された。初診時、4 L 酸素/分吸入下の動脈血酸素飽和度 87%、呼吸回数 48 回/分で、prednisolone 20mg、cyclophosphamide 100nmg 内服中であった。胸部レントゲン写真上両肺野のびまん性網状影と容積減少を認め(図3)、肺移植適応患者と考えられたが、配偶者、血縁者に適したドナーがおらず、脳死肺移植認定施設における適応評価をすすめるも当地に赴くことが社会的に不可能であったため、紹介元での内科的管理となった。平成15年1月に上気道炎に罹患後、肺炎を併発し、死亡された。

おわりに

わが国における肺移植医療は緒についたばかりで、九州ではいまだ産声をあげていないのが現状である。九州地方の肺移植を必要としている患者の福音となるよう当院での肺移植の実施にむけて邁進していきたい。

参 考 文 献

- 1) Bottafarano RJ, Anderson RC and Meyers BF, et al.: Perioperative complication after living donor lobectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 120: 909-915, 2000.
- 2) Hardy JD, Webb WR, Dalton ML and Walker GR: Lung homotransplantation in man. JAMA 186: 1065-1074, 1963.
- 3) ISHLT home page on the Internet, <http://www.infi.net/~ishlt/>
- 4) Reitz BA, Wallwork JL and Hunt SA et al.: Heart-Lung transplantation. Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. N Engl J Med 306: 557-564, 1984.
- 5) 清水信義, 伊達洋至, 山下素弘, 他. 国内初の両側生体肺部分移植成功例. 日本外科学会雑誌 100: 806-814, 1999.
- 6) Starnes VA, Barr ML and Cohen RG: J Thorac Cardiovasc Surg, 108: 403-411, 1994.
- 7) Toronto Lung Transplant Group: N Engl J Med 314: 1140-1145, 1986.
- 8) Trulock EP, Am J Resp Crit Care Med 155: 789-818, 1997.
- 9) UNOS home page on the internet, <http://www.ew3.att.net/unos>