

当院における生体部分肺移植の現状

佐野 由文, 伊達 洋至, 永広 格, 青江 基
岡部 和倫, 安藤 陽夫, 清水 信義

キーワード：肺移植, 生体部分肺移植

はじめに

わが国における肺移植の歴史はまだ浅く、1998年10月10日に岡山大学において日本初の生体部分肺移植が成功したのを端緒とする¹⁾。したがって未だ3年半の歴史を持つに過ぎない。また2000年3月29日に、大阪大学²⁾と東北大学³⁾において初めての脳死ドナーからの肺移植が行われたが、それらを含めて現在(2002年3月末現在)まで日本で施行された肺移植は、脳死移植7例に対して生体移植17例と生体肺移植が先行する形となっている。これを世界の現状と比較するといくつかの特徴的な事項を含んでいる。世界では1983年にカナダのトロントにおいて初めて肺移植の成功をみたが⁴⁾、これは脳死ドナーからの肺移植であり、本格的な生体部分肺移植が始まるまでには1990年まで待たねばならない⁵⁾。また全世界において肺移植はすでに12,000例以上施行(2000年1年間で1,412例)されているが⁶⁾、そのほとんどは脳死肺移植で、生体部分肺移植はその2%に満たない。この様に特に欧米においては肺移植に限らず移植医療の中心は紛れもなく脳死ドナーからの移植である。まず日本における移植医療、特に肺移植における特徴としては、「脳死」という医学的また社会的な概念が一般に認知されるのに長い時間を要したこと、また現在で

もなお臓器提供を行うことにあまり積極的になれないという土壌を持っていること、ドナー登録年齢の下限が15歳と規定されているため、小児に対する移植は実質的に非常に困難であることなどがあげられる。これらが日本において脳死ドナーからの移植を困難にし、生体移植が先行する理由となっていると思われる。このことは肺移植のみならず腎移植や肝移植においても同様の傾向として現れている。

当科において現在までに生体部分肺移植14例および脳死肺移植1例を施行し全例生存中である。ここではそのうちの生体部分肺移植14例を中心にその現状を報告する。

自験例の検討

1998年10月10日の第1例目より2002年3月25日までに当科において14例の生体部分肺移植を施行した。年齢は8歳から52歳、小児例(15歳以下)3例、成人例11例、男性3例(8-13歳)、女性11例と、女性が多く、男性はすべて小児例であった(表1)。これは生体部分肺移植においては特に提供される肺容積が制限されるため、レシピエントは必然的に体格の比較的小柄な症例が多くなることによる。岡山大学では移植されるドナー肺の予測努力性肺活量の総和が、レシピエントの予測努力性肺活量の45%以上であることを必要条件としており、さらに50%以上が望ましい、という移植の適応を定めている。

原 疾 患

従来の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無い55歳未満の患者を生体部分肺移植の適応としている。その他適応疾患や除外項目は脳死者からの肺移植適応基準とほぼ同様である。

自験例におけるレシピエントの原疾患は、原発性肺高血圧症が6例（うち1例は間質性肺炎合併例）と最も多く、次いで気管支拡張症、閉塞性細気管支炎（骨髄移植後慢性 GVHD と Stevens-Johnson Syndrome による）、特発性間質性肺炎が各2例、肺脈管リンパ筋腫症および嚢胞性肺線維症が各1例であった（表1）。米国においては生体部分肺移植の適応疾患として嚢胞性肺線維症が最も多いが、本疾患はわが国では非常に稀であるため、上述したような疾患分布となっていると思われる⁷⁾。

移 植 前 状 態

最初に述べたとおり移植医療の原則はやはり脳死ドナーからの移植であることは明らかである。したがってそれぞれの患者に対し、脳死移植を考えるの

か、生体移植を考えるのか、また脳死移植を待っている間に病状の悪化をみたため生体移植に切り替えるのか、その適応判断と切り替え時期の判断は非常に重要となってくる。

自験例におけるレシピエントの術前状態であるが、原発性肺高血圧症の患者は、一人を除いて NYHA（New York Heart Association）分類のⅣ度で、全員酸素吸入を要し、プロスタサイクリンの持続投与および著明な右心不全に対しカテコラミンの投与を必要としていた。また原発性肺高血圧症以外の肺疾患罹患患者は、全員 Hugh-Jones 分類のⅤ度で、酸素吸入を常時必要とし、8人中4人は術前よりステロイドの投与を受けており、また2人は人工呼吸器による呼吸管理を必要としていた。いずれの症例も非常に厳しい病状を呈しており、脳死肺移植ドナーの出現を待つのは現実的に不可能な状況であると思われた。

ド ナ ー 選 択

生体部分肺移植は原則として、血液型の適合（一致する必要はない）する、29歳から55歳の、二親等以内の血族あるいは配偶者2人よりそれぞれ右の肺

表1 岡山大学における生体部分肺移植施行例（2002年3月末現在）

症例	移植日	年齢	性別	原 疾 患	移植術式	ドナー	予後
1	1998.10.10	24	女性	気管支拡張症	両側下葉	姉・母	生存
2	2000.5.10	29	女性	閉塞性細気管支炎（BMT ¹⁾	両側下葉	弟・母	生存
3	2000.10.18	23	女性	肺リンパ脈管筋腫症	両側下葉	兄・母	生存
4	2001.1.5	19	女性	原発性肺高血圧症	両側下葉	父・母	生存
5	2001.2.28	38	女性	特発性間質性肺炎	両側下葉	夫・姉	生存
6	2001.3.27	13	男性	閉塞性細気管支炎（SJS ²⁾	両側下葉	父・母	生存
7	2001.5.14	10	男性	原発性肺高血圧症	右下葉	母	生存
8	2001.7.8	53	女性	特発性間質性肺炎	両側下葉	息子・娘	生存
9	2001.7.24	27	女性	原発性肺高血圧症＋間質性肺炎	両側下葉	父・兄	生存
10	2001.8.14	52	女性	気管支拡張症＋多発性肺嚢胞症	両側下葉	娘・姉	生存
11	2001.11.19	8	男性	原発性肺高血圧症	両側下葉	父・母	生存
12	2002.2.18	13	女性	原発性肺高血圧症	両側下葉	父・母	生存
13	2002.2.25	25	女性	嚢胞性肺線維症	両側下葉	父・母	生存
14	2002.3.25	31	女性	原発性肺高血圧症	両側下葉	弟・兄	生存

¹⁾：骨髄移植後、²⁾：Stevens-Johnson Syndrome 後

下葉および左の肺下葉を移植することとしており、実際自験例においても14人中1人を除いて両方の肺下葉の移植を行った。提供者は現在まで27人で、年齢は20歳から57歳(平均40.0歳)、父親6人、母親9人、兄3人、姉3人、弟2人、娘2人、息子1人、配偶者1人であった(表1)。症例7は、10歳の男児で原発性肺高血圧症であったが、血液型の適合するドナーが母親のみで、体格的に小柄(身長122cm、体重20.4kg)であったため、母親より右肺下葉の片側生体部分肺移植を施行した。移植されたドナー肺の術前予測努力性肺活量の総和は、レシピエントの予測努力性肺活量の51.7%から103.1%(平均66.8%)で、片側生体部分肺移植を行った症例7においても52.3%と、当院の適応基準を満たしていた。

移 植 手 術

生体部分肺移植は脳死肺移植に比べて、多くが待機手術として行ない得る、移植肺の虚血時間が短い、近親者からの移植が多いためグラフトの抗原性が弱い可能性がある、健康なドナーからの提供を受けるためドナー肺の状態が良好である等の利点が考えられる⁸⁾。しかしながら最大かつ決定的な欠点として、健康な2人の体にメスを入れなければならないことがある。幸い現在まで肺の提供者の死亡例は報告されていない⁹⁾。また自験例においてもドナー27人はすべて健在で、最近の症例14の2人を除いて、全員以前からの仕事、学生、あるいは主婦としての生活を送っている。

移植手術はいずれも人工心肺下に行った。手術時間は252分から671分(平均449分)、人工心肺時間は147分から565分(平均322分)、グラフト虚血時間は右肺89分から219分(平均154分)、左肺69分から128分(平均99分)であった。やはり臓器摘出後移動時間が非常に短いためグラフト虚血時間は脳死移植時に比べ短くなっている。術中出血量は290mlから15,000ml(平均5,267ml)であった。術前状態が非常に悪く通常の全身麻酔の導入が困難と判断した症例については、麻酔導入の前にPCPS(percutaneous cardiopulmonary support)を優先施行したが、このよ

うな症例が6例認められた。またPCPS優先症例は、早期にヘパリンを使用することなどから術中出血量が多い傾向にあった(平均術中出血量7,520ml)。

術 後 経 過

一般的に現在の移植医療においては、特殊な場合を除いてallo-transplantationということになる。したがって移植後の免疫抑制剤投与が必須となり、そのために派生してくる生体防御機構の抑制とそれに伴う感染の危険性をいつもはらんでいる。たとえば将来臨床的に免疫寛容導入が可能になれば不要となるかもしれないが、現在のところ移植後は免疫抑制剤を一生服用しつづけなければならないし、一生拒絶反応と感染症についてケアしつづけなければならない。特に肺移植においては気道を介して外界と交通しているため肺炎などの感染症に罹患しやすいという特徴を持っているからなおさらである¹⁰⁾。また多くの場合人工心肺を使用したり、長期間人工呼吸器管理を必要とするため、合併症も多く術後管理が非常に大切になってくる。

自験例では、術後ICU在室期間は、6日から56日(平均20.2日)、術後入院期間は34日から109日(平均55.1日)であった。免疫抑制療法はシクロスポリン+アザチオプリン+プレドニンの三剤で行ったものが9例、プログラフ+ミコフェノール酸+プレドニンの三剤で行ったものが5例であった。ただし術後何らかの理由で免疫抑制剤の変更を要した症例が5例認められた。合併症であるが、再手術症例が2例あり、いずれも出血によるもので、再開胸止血術を行った。その他の急性期合併症としては、肺水腫5例、一過性神経麻痺(横隔神経、反回神経、腓骨神経各1)3例、左心不全2例、腎不全2例(1例はcontinuous hemodiafiltration(CHDF)要)、心タンポナーデ2例(心嚢ドレナージ要)、溶血性貧血(ABOミスマッチによる)、肺内出血(PCPS要)各1例などを経験した。また慢性期合併症としては、CMV感染症2例、細菌性肺炎2例、胸骨ワイヤー遊走(ワイヤー抜去術施行)2例、閉塞性細気管支炎、大腿骨骨頭壊死、薬剤性筋炎各1例などを経験

した。

予 後

生体部分肺移植後の予後については、南カリフォルニア大学の Barr らの報告⁹⁾によると、1 年、3 年、5 年生存率がそれぞれ70%、60%、58%であった。これは脳死肺移植後の予後とほぼ同等かやや良好である。特に小児例に限ってみると1 年、3 年、5 年生存率がそれぞれ83%、78%、78%と非常に良好で

ある。

自験例では2002年3月末現在全例生存中で、1 例は移植後数日目のため ICU 管理中、2 例は移植後1 ヶ月強で病棟にてリハビリテーション中である。また症例5は現在移植後13 ヶ月であるが、CMV 感染症および閉塞性細気管支炎にて入院加療中である。その他の10例に関しては全例退院、移植肺の状態も問題無く（図1）酵素投与も不要となり、経過良好である。原発性肺高血圧症の患者もすべてプロスタ

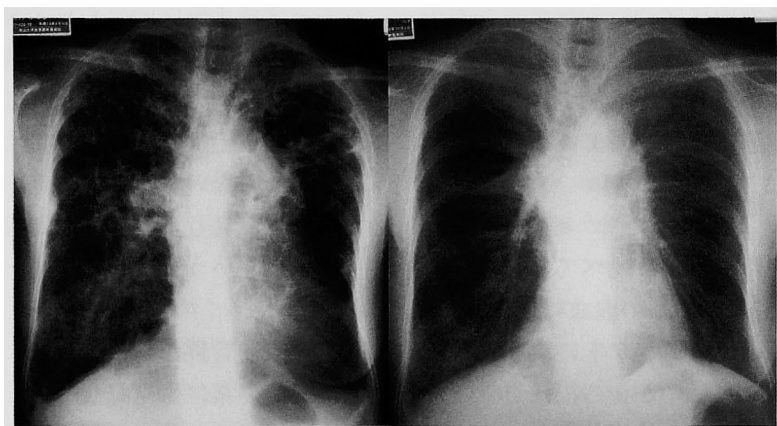


図1 症例10（気管支拡張症＋多発性肺嚢胞症）の移植前（左）および移植後（右）の胸部X線
移植前：両側肺野全体に及ぶ多発性嚢胞影と下肺野を中心とした気管支拡張像。
移植後：両肺とも透過性良好。

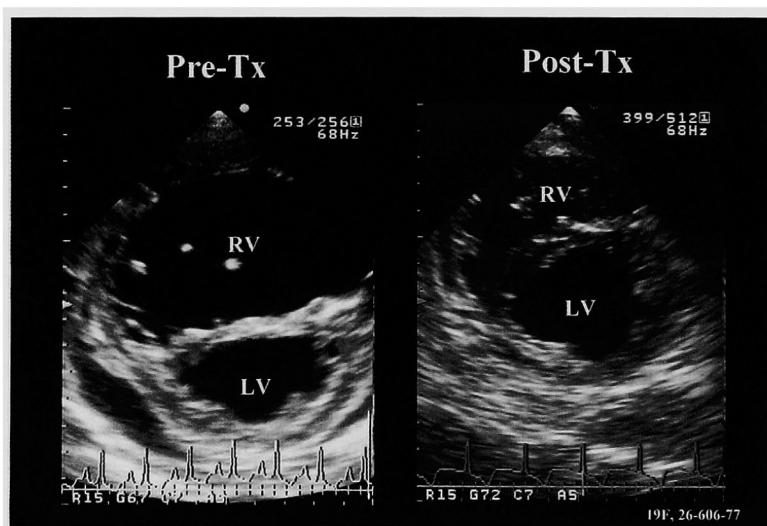


図2 症例4（原発性肺高血圧症）の移植前（左）および移植後（右）の心臓超音波検査
移植前：著明に拡大した右心室とそれにより圧排された左心室が認められる。
移植後：右心室の拡張が改善し、それに伴って左心室の圧排も軽快した。

サイクリンおよびカテコラミン不要で右心不全状態から脱却できており(図2), 全員日常生活に支障無いまでに回復している。

ま と め

当科において現在までに14例の生体部分肺移植を施行し良好な成績を得ている。生体部分肺移植は脳死肺移植に比べて、待機手術として行ない得る、虚血時間が短い、グラフトの抗原性が弱い可能性がある、状態が良好である等の利点が考えられるが、健康な2人の体にメスを入れなければならないという事実は厳粛に受け止めなければならない。したがってその適応については非常に慎重に判断する必要がある。しかしながら現在の日本という脳死ドナーを得ることが非常に困難な状況の下では、肺移植以外に方法が残されていない慢性進行性肺疾患患者に対する救命手段として非常に有効な方法の一つであると思われる。

文 献

- 1) Date H, Yamashita M, Nagahiro I, Aoe M, Andou A, Shimizu N: Living-donor lobar lung transplantation for primary ciliary dyskinesia. *Ann Thorac Surg* (2001) **71**, 2008—2009.
- 2) Miyoshi S, Minami M, Ohta M, Okumura M, Takeda S, Matsuda H: Single lung transplantation from a brain-dead donor for a patient with idiopathic pulmonary fibrosis. A breakthrough after new legislation in Japan. *JJTCV* (2001) **49**, 398—403.
- 3) 松村輔二, 岡田克典, 佐渡 哲, 藤村重文, 近藤 丘: 本邦初の脳死肺移植—右片肺移植. *今日の移植* (2000) **13**, 418—425.
- 4) The Toronto Lung Transplant Group: Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* (1986) **314**, 1140—1145.
- 5) Starnes VA, Barr ML, Cohen RG: Lobar transplantation. Indications, technique, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1994) **108**, 403—410.
- 6) Housenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick MD: The registry of the international society for heart and lung transplantation: seventeenth official report-2000. *J Heart Lung Transplant* (2000) **19**, 909—931.
- 7) Date H, Nagahiro I, Aoe M, Sano Y, Andou A, Shimizu N: Referrals for lung transplantation in Japan. Unique indications and necessity of living-donor lobar lung transplantation. *JJTCVS* (2000) **48**, 335—338.
- 8) 伊達洋至, 安藤陽夫, 佐野由文, 青江 基, 清水信義: 生体肺移植の現状. *小児外科* (2001) **33**, 1004—1008.
- 9) Barr ML, Baker CJ, Schenkel FA, Bowdish ME, Bremner RM, Cohen RG, Barbers RG, Woo MS, Horn MV, Wells WJ, Starnes VA: Living donor transplantation: Selection, Technique, and outcome. *Transplant Proc* (2001) **33**, 3527—3532.
- 10) 伊達洋至, 五藤恵次, 清水信義: 肺移植後の感染症. *今日の移植* (2001) **14**, 146—149.