

contributed to the positive outcomes in the present case are the preemptive inductions of ECMO and CHDF after lung transplantation. ECMO and CHDF are capable of decreasing pulmonary blood flow and removing fluid from circulating blood, respectively, and both would have protected the lung graft from excessive edema formation.

In summary, this case report documents successful BLT after a graft ischemic time of over 16 h, which has rarely been reported in clinical lung transplantation. We must keep in mind that the success of this case was achieved not only by our EP-TU preservation solution, but also by an ideal donor, being a young recipient with good function of organs other than the lung, and dedicated postoperative and ICU care. Nevertheless, the capability of EP-TU lung preservation solution for excessively prolonged lung preservation warrants further investigation.

Conflict of interest Hisashi Oishi and his coauthors have no conflicts of interest.

References

- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th official adult and heart-lung transplantation report. *J Heart Lung Transpl.* 2012;31:1073–86.
- Okada Y, Matsumura Y, Date H, Bando T, Oto T, Sado T, et al. Clinical application of an extracellular phosphate-buffered solution (EP-TU) for lung preservation: preliminary results of a Japanese series. *Surg Today.* 2012;42:152–6.
- Okada Y, Marchevsky AM, Zuo XJ, Pass J, Kass RM, Matloff JM, et al. Accumulation of platelets in rat syngeneic lung transplants: a potential factor responsible for preservation-reperfusion injury. *Transplantation.* 1997;64:801–6.
- Yoshida O, Yamane M, Yamamoto S, Okazaki M, Toyooka S, Oto T, et al. *Surg Today.* 2013;43:1–7.
- Noda M, Okada Y, Saiki Y, Sado T, Hoshikawa Y, Endo C, et al. Reconstruction of pulmonary artery with donor aorta and auto-pericardium in lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:e17–9.
- Thabut G, Mal H, Cerrina J, Dartevielle P, Dromer C, Velly JF, et al. Graft ischemic time and outcome of lung transplantation: a multicenter analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:786–91.
- Kuntz CL, Hadjiliadis D, Ahya VN, Kotloff RM, Pochettino A, Lewis J, et al. Risk factors for early primary graft dysfunction after lung transplantation: a registry study. *Clin Transpl.* 2009;23:819–30.
- Handa M, Fujimura S, Kondo T, Ichinose T, Shiraishi Y, Nakada T. A study of preservation solution for 48- and 96-hour simple hypothermic storage of canine lung transplants. *Tohoku J Exp Med.* 1989;159:205–14.
- Okada Y, Kondo T. Preservation solution for lung transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57:635–9.

間葉系幹細胞の経気道投与による肺移植後虚血再灌流障害抑制効果

渡邊龍秋^{*1)}, 岡田克典^{*1)}, 石橋直也^{*1)}, 三友英紀^{*1)}, 野田雅史^{*1)},
星川 康^{*1)}, 近藤 丘^{*1)}

REVIEW ARTICLE

The effect of intratracheal administration of mesenchymal stem cells for ischemia-reperfusion injury of the lung

[Abstract] Mesenchymal stem cells (MSCs) are known to possess anti-inflammatory effect. We investigated whether intratracheal administration of MSCs ameliorate ischemia-reperfusion injury of prolonged cold ischemia in a mouse model. The mouse lungs were perfused with low-potassium dextran glucose solution and preserved at 4°C for 18 hours prior to transplantation. Cultured MSCs isolated from healthy human were administered into the left bronchus of the lung graft. Orthotopic left lung transplantation was performed. The recipient mice were euthanized 6 hours after transplantation. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) from the left lung was collected and the total protein concentration, cell counts and the concentrations of pro-inflammatory cytokines were measured. The other lung grafts were histologically examined. The results indicated that intratracheal administration of MSCs ameliorated ischemia-reperfusion injury.

key words: lung transplantation, Ischemia-reperfusion injury, mesenchymal stem cells, cell based therapy

(肺移植, 虚血再灌流障害, 間葉系幹細胞, 細胞治療)

Tatsuaki Watanabe^{*1)}, Yoshinori Okada^{*1)}, Naoya Ishibashi^{*1)}, Hideki Mitomo^{*1)},
Masahumi Noda^{*1)}, Yasushi Hoshikawa^{*1)}, Takashi Kondo^{*1)}

肺移植は重症呼吸不全に対する有効な治療法として欧米を中心に普及・発展している。本邦でも2000年に東北大学、大阪大学で国内初の脳死肺移植が行われ、その後、脳死・生体合わせて300例以上の肺移植が行われている。しかし、急性および慢性期の治療成績は十分に満足できるものではない。肺移植術後急性期の死亡率は現在でも高率であり、その主因は移植肺機能不全である¹⁾。移植肺機能不全の原因にはさまざまな要素が考えられるが、主因は虚血再灌流障害と考えられ、この病態は急性肺障害に類似の肺水腫と考えられる²⁾。移植肺機能不全の予防・治療には肺保存液の開発³⁾、ステロイドや一酸化窒素(NO)吸入などが行われてきたが、その成績は充分ではない(図1)。

間葉系幹細胞(mesenchymal stem cells, MSCs)は

多種の細胞への分化能を有するほかに、抗炎症作用、免疫抑制作用を持つ⁴⁾。また、マウスなどを用いた急性肺障害モデルでは、MSCsの作用により肺障害が軽減することが報告されている⁵⁾。筆者らは、これまでの研究でMSCsの経肺動脈投与によりマウス左片肺移植モデルで移植肺の肺水腫や炎症性サイトカインの発現低下傾向が認められることを示した。一方、肺に対してMSCは経気道投与も可能であり、肺移植後の肺障害の軽減を目的とした場合、経肺動脈投与または経気道投与のどちらが優位であるかは明らかではない。

そこで、筆者らは、MSCsの経気道投与による肺移植後虚血再灌流障害抑制効果を検討した。

間葉系幹細胞の効果

同系マウスを用いて、左片肺移植モデルで検討を行った⁶⁾。マウスの肺動脈より肺保存液を注入し、両肺を灌流したのち、18時間4°Cで冷保存を

^{*1)}Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University; 東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野

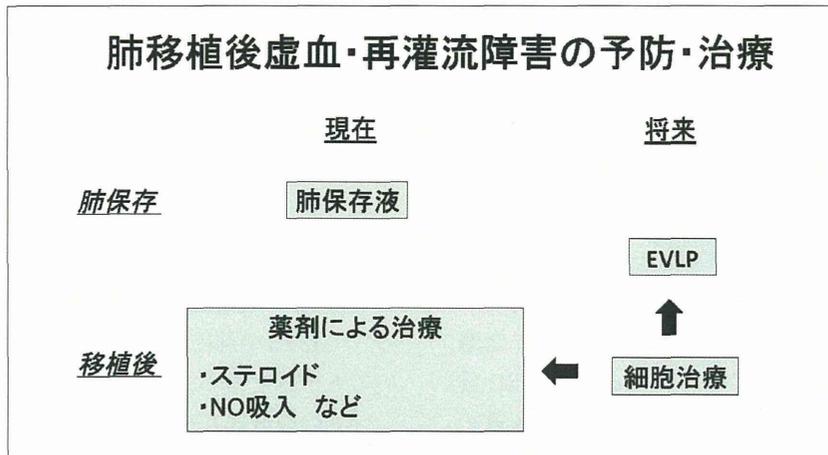


図1 移植肺機能不全に対する予防・治療についての模式図

いままでは肺移植前の肺保存液の改良，および薬剤の投与により治療が行われてきた．今後は *ex vivo* 肺灌流 (*ex vivo lung perfusion*, EVLP) の発展が期待されている．本検討はいままで，そして今後期待されている治療に加え，肺移植後の虚血再灌流障害に対し細胞治療が応用できないか検討するものである．

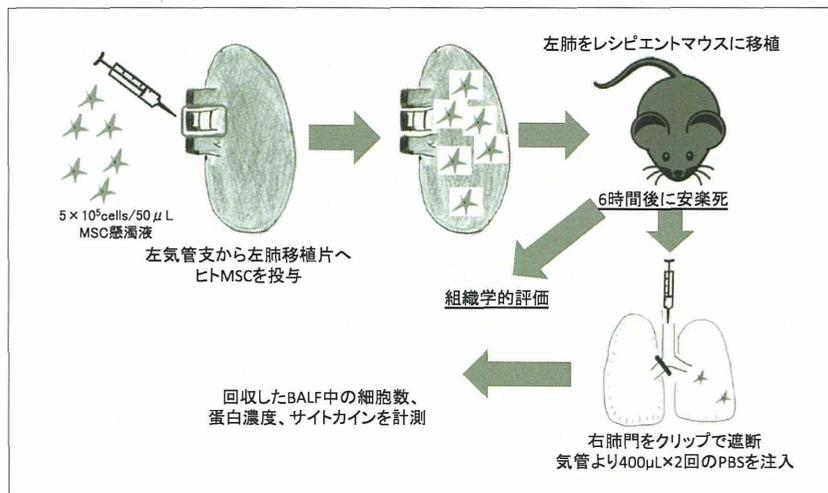


図2 実験方法(気道投与)の模式図

C57BL/6 マウスの左肺を 18 時間保存し，移植前に左気管支よりヒト MSC 5×10^6 を PBS $50 \mu\text{L}$ に懸濁して投与した．ヒト間葉系幹細胞または PBS(コントロール)を投与した左肺をレシピエントマウスに同所性に移植．6 時間後にレシピエントマウスを安楽死させ，気管支肺胞洗浄液 (BALF) を採取し，蛋白濃度，細胞数およびサイトカイン濃度を計測した．また，別の個体を用いて移植肺の組織学的評価を行った．

行った．MSCs 投与群では，マウス左肺へ左気管支より 5×10^5 cells のヒト MSC を懸濁した $50 \mu\text{L}$ のリン酸緩衝生理食塩水 (phosphate buffered saline, PBS) を投与したのち，同系マウスへ左肺移植を行った．コントロール群では，冷保存をしたマウス左肺に PBS を $50 \mu\text{L}$ 投与したのち左肺移植を行った．左肺移植 6 時間後にマウスを安楽死させ，hematoxylin Eosin 染色 (HE 染色)，ヒト

MHC class I に対する免疫染色を行い，肺障害，MSCs の局在について検討した．別の個体を用いて，右肺門部をクリップで閉鎖し，PBS $400 \mu\text{L} \times 2$ 回で肺胞洗浄を行い，肺胞洗浄液を回収した．肺胞洗浄液中の細胞数，蛋白濃度を比較検討した．また，マルチプレックスサイトカインアッセイキットを用いて，気管支肺胞洗浄液中のマウス由来のサイトカインを測定し比較検討した(図 2)．

移植肺の HE 染色ではコントロール群, MSC 群ともに肺胞への出血を認めた. MSCs 投与群では, 移植肺の免疫染色で肺胞壁にヒト MHC class I 陽性のヒト MSCs を多数認めた. MSC 投与群において気管支肺胞洗浄液中の蛋白濃度は低値を示したが, 細胞数には有意差を認めなかった.

気管支肺胞洗浄液中のサイトカイン濃度に関しては, TNF- α , IL-1 β , IL-17A, IFN γ の濃度が MSC 投与群はコントロール群に比し有意に低値を示した. これらのサイトカイン濃度は MSC 投与群で 1/2~1/3 程度であった. これらの結果から, MSC の移植肺への経気道投与によっても肺移植後虚血・再灌流障害を軽減させる可能性があることが示された.

今後の展望

肺移植後の虚血再灌流障害に対する細胞治療の方法として, MSCs を用いた経気道投与方法について検討した. 筆者らは, 以前 MSCs の経肺動脈投与で, MSCs が肺移植後の虚血再灌流障害の予防効果を招来する可能性を示した. 今回の検討で, 経気道投与によって MSCs は抗炎症作用を發揮し, 肺移植後の虚血再灌流障害を予防できる可能性が示された.

肺疾患に対する細胞治療を行ううえでは, 細胞を経気道投与した場合, 経静脈投与に比し細胞が肺胞内に長期間とどまる可能性が考えられる. MSCs のように抗炎症作用を有する液性因子の分泌を期待する場合には, 経気道投与を行ったほうが比較的長期間抗炎症作用を發揮できるのではないかと考えられた.

本検討では, 気管支肺胞洗浄液中の蛋白濃度, サイトカイン濃度が MSC 投与群ではコントロール群に比して低値を示した. 一方で, 気管支肺胞洗浄液中の細胞数に差異はなかった. MSCs 投与群では気管支肺胞洗浄液中に経気道投与した MSCs 自体が含まれている可能性があり, 炎症性細胞および MSCs の両者が気管支肺胞洗浄液中の細胞数として計測された可能性がある. 今後, 気管支肺胞洗浄液中細胞種, 細胞分画について再検討する必要がある.

本検討ではマウス由来のサイトカインを測定

し, MSC 群で低値を示した. 本検討での MSCs の抗炎症作用はヒト MSCs がマウスの肺細胞に抗炎症作用を發揮し, 炎症性サイトカインの分泌を抑制した可能性が考えられる. また, MSC は液性因子の分泌により抗炎症作用をきたすほかに, 経気道投与により, 肺細胞との直接的な相互作用により MSC の持つミトコンドリアを肺細胞へ移送し肺保護作用をもたらすことが報告されている⁷⁾. MSCs の肺障害を軽減するメカニズムについても検討を進めたいと考える.

今回の検討はまだ予備的なものであり, 細胞治療の至適投与経路, および至適細胞数などについて研究を進めていく必要がある. 近年, *ex vivo* 肺灌流 (*ex vivo* lung perfusion, EVLP) により肺機能を改善したあとに肺移植を行う試みもはじまっている⁸⁾. 今後は EVLP を用いた移植肺の細胞治療などの検討も進めていきたいと考える.

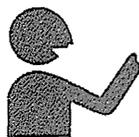
文 献

- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 31 (10): 1073-1086, 2012 doi: 10.1016/j.healun.2012.08.004
- de Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 167(4): 490-511, 2003
- Okada Y, Kondo T. Preservation solution for lung transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 57 (12): 635-639, 2009 doi: 10.1007/s11748-009-0492-3
- Prockop DJ, Oh JY. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): role as guardians of inflammation. *Mol Ther* 20 (1): 14-20, 2012 doi: 10.1038/mt.2011.211 Epub 2011 Oct 18.
- Mei SH, McCarter SD, Deng Y, Parker CH, Liles WC, Stewart DJ. Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells overexpressing angiopoietin 1. *PLoS Med* 4(9): e269, 2007
- Okazaki M, Krupnick AS, Kornfeld CG, Lai JM, Ritter JH, Richardson SB, Huang HJ, Das NA, Patterson GA, Gelman AE, Kreisel D. A mouse model of orthotopic vascularized aerated lung transplantation. *Am J Transplant* 7 (6): 1672-1679, 2007
- Islam MN, Das SR, Emin MT, Wei M, Sun L, Westphalen K, Rowlands DJ, Quadri SK, Bhattacharya S, Bhattacharya J. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. *Nat Med* 18(5): 759-765, 2012 doi: 10.1038/nm.2736
- Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W, Sato M, Laratta J, Azad S, Madonik M, Chow CW, Chaparro C, Hutcheon M, Singer LG, Slutsky AS, Yasufuku K, de

Perrot M, Pierre AF, Waddell TK, Keshavjee S. Normothermic *ex vivo* lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 364 (15): 1431-40, 2011. doi: 10.1056/NEJMoa1014597

別刷請求先：渡邊龍秋
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1
東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野
E-mail : nabeta2@idac.tohoku.ac.jp

本稿は、2013年11月9,10日に東京医科大学病院臨床講堂(東京・新宿)で行われた、第40回日本臓器保存生物医学会学術集会における“平成24年度日本臓器保存生物医学会研究奨励賞受賞記念講演”をもとに書き下ろしたものである。



話題

肺高血圧症に対する肺移植成績*

星川 康** 岡田 克典**
秋場 美紀** 近藤 丘**

Key Words : lung transplantation, pulmonary hypertension (PH), primary graft dysfunction (PGD)

はじめに

近年の肺高血圧症(pulmonary hypertension ; PH)に対する内科治療の進歩は目覚ましいが、依然として肺移植は治療抵抗性を示す症例における重要な選択肢である。本稿では、本邦のPH例の脳死肺移植待機状況、肺移植実施状況、移植後成績をInternational Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)の国際登録データと比較しながら概説する。

肺高血圧症に対する肺移植の適応と術式

種々のデータをお示しする前に、PHに対する肺移植の適応と術式について確認しておきたい。ISHLTの国際ガイドライン¹⁾および本邦の肺高血圧症治療ガイドライン²⁾では、エボプロステノール(あるいは同等の効果を有する血管拡張薬)の適切な投与にもかかわらずNew York Heart Association (NYHA) class III~IVの肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension ; PAH)症例で、血管拡張薬の増量によっても身体機能あるいは肺性心の急速な増悪がコントロールできない状態を肺移植施設照会の適応としている。肺移植の適応は、表1の肺・心肺移植レシピエントの一般的適応指針(肺・心肺移植関連協議会)に加え、①可能なかぎりの内科的治療にもかかわらずNYHA Class III度以上、②6分間歩行距離

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

- 1) 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い。
- 2) 移植を行わなければ残存余命が限定されると判断される。
- 3) 年齢が心肺移植の場合45歳未満、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) 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、これに対し積極的態度を示すとともに、家族および患者をとりまく環境に十分な協力体制が期待できる。
- 5) レシピエントが移植手術後の定期検査と、それに基づく免疫抑制療法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。

が350 m未満、③エボプロステノールの持続点滴に不応、④心係数2 l/min/m²未満、⑤右房圧15 mmHg超としている(表2)¹⁾²⁾。内科的治療が著明に改善してきた昨今では、一般的に、エボプロステノール投与量が40~50 ng/kg/minまで増量された時点で効果不十分によりさらなる増量が必要と判断されたり、40~50 ng/kg/minまで増量する途中で右心不全兆候が出現した時点で登録申請がなされている。

上記を満たしつつ、進行がはやく脳死肺移植登録後待機が不可能(間に合わない)と判断される症例に関しては、移植施設の判断により生体肺移植の適応が検討されることになる。

PHに対する肺移植の標準術式は両肺移植であ

* Lung transplantation for pulmonary hypertension.

** Yasushi HOSHIKAWA, M.D., Ph.D. Yoshinori OKADA, M.D., Ph.D., Miki AKIBA, R.N. & Takashi KONDO, M.D., Ph.D.: 東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野(〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町4-1); Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging, and Cancer, Tohoku University, Sendai, Miyagi 980-8575, JAPAN

表 2 肺高血圧症に対する肺移植の適応基準

1. 可能なかぎりの内科的治療にもかかわらずNYHA Class III 以上
2. 6分間歩行距離<350 m
3. エボプロステノールの持続点滴に不応
4. 心係数<2 l/min/m²
5. 中心静脈圧>15 mmHg

NYHA : New York Heart Association心機能分類。
(文献¹²⁾より引用)

る。病態の急激な進行により脳死肺移植待機登録が不可能と判断される場合は、2人のドナーから左右の下葉を移植する生体肺移植がオプションとなる。不可逆的な左心機能低下(施設ごとに基準が異なるが、左室駆出率が35もしくは45%未満、難治性の致死的不整脈)を伴う場合は心肺移植の適応とされる。心房中隔欠損がある場合は、肺移植術中、人工心肺導入後に心内修復が併施される。著明な肺動脈幹~主肺動脈の拡張~肺動脈瘤をきたした症例では、肺動脈の吻合前に肺動脈縫縮術がなされたり、ドナーの大動脈グラフトを用いた肺動脈形成がなされる場合もある³⁾。

本邦肺移植例に占める肺高血圧症の割合⁴⁾

2013年末現在、本邦では344例の肺移植が施行されている(脳死両肺移植:93例, 脳死片肺移植:104例, 心肺移植:2例, 生体肺移植:145例)。このうちPHは73例21%を占める(図1-A)。脳死両肺移植93例中、PAHが29例, Eisenmenger症候群5例, その他4例の計38例(41%)がPHであった(図1-B)。心肺移植2例はいずれも先天性心疾患に伴うPHに施行されている(図1-C)。また、生体肺移植145例中のPHは、PAH 31例, 慢性血栓性肺高血圧症2例の計33例(23%)であった(図1-D)。国際登録のデータ(1995年1月~2012年6月)では、脳死両肺移植23,384例中IPAHが4.6%, 先天性心疾患に伴うPHが1.2%で計5.8%である⁵⁾。本邦における肺移植適応疾患に占めるPHの割合がいかに大きいかかわかる。

脳死肺移植待機登録例に占めるPHの割合と登録後の予後⁴⁾

2013年末現在の本邦脳死肺移植待機登録者788例中、174例(22%)がPHであった。2014年3月15日現在、174例中55例(32%)が肺移植を受け(脳死

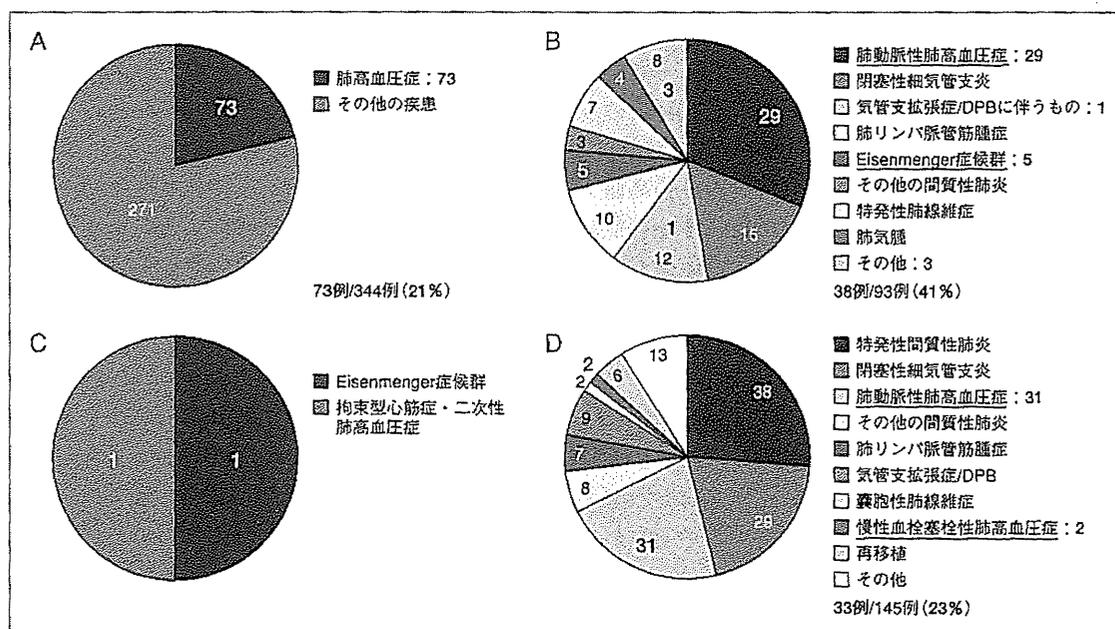


図 1 本邦肺移植例に占める肺高血圧症の割合
A: 全肺移植, B: 脳死両肺移植, C: 心肺移植, D: 生体肺移植。(文献³⁾より引用改変)

表3 脳死肺移植待機登録した肺高血圧症例の登録後の予後

	全登録例 n=174	肺移植例 n=55	非移植例 n=119
5年生存率	63%	82%	52%
10年生存率	43%	66%	34%

2013年末までに脳死肺移植待機登録した肺高血圧症例に関して、2014年3月15日Kaplan-Meier法を用いて解析。

表4 肺高血圧症とその他の疾患に対する肺移植後長期および短期成績

	肺高血圧症 n=52	その他の疾患 n=193	Fisherの 正確検定
5年生存率	67%	72%	
10年生存率	60%	60%	
90日以内死亡	10例(19%)	7例(4%)	$P=0.0004$

2013年末までの肺移植例に関して、2014年3月15日解析。

両肺移植：41例，心肺移植：2例，生体肺移植：12例)，57例(33%)が待機中死亡し，60例(34%)が待機中である(2例は登録取り消し)。世界をリードする肺移植センターであるToronto General Hospitalにおける同様の検討では，1997年1月から2010年9月までに肺移植待機登録されたPH 100例のうち79例が肺移植を受け(脳死両肺移植：57例，心肺移植：22例)，18例が待機中死亡し，3例が待機中と報告されている⁶⁾。Kaplan-Meier法を用いて，本邦脳死肺移植待機登録PH例174例全例の生存曲線を作成し検討したところ，観察期間中央値1,349日で，登録後5年生存率63%，10年生存率43%であった(表3)。肺移植群55例と非移植群119例に分けて登録からの生存曲線を引いたところ，log-rank test($P=0.0003^*$)，Wilcoxon test($P<0.0001^*$)いずれにおいても有意差を認め，登録後5年生存率は移植群82%，非移植群52%，10年生存率は移植群66%，非移植群34%であった(表3)。

肺移植成績(他疾患との比較)

ISHLTの国際登録におけるIPAHに対する肺移植後90日以内死亡率は22%と，主要肺移植適応疾患中最も高い⁵⁾。5年生存率は約50%である。一方，1年以上生存例の生存期間中央値は10年と嚢胞性肺線維症(10.5年)に次いで良好である⁵⁾。

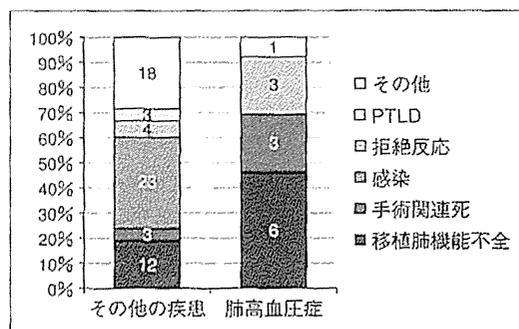


図2 肺高血圧症とその他の疾患に対する肺移植後死亡原因

PTLD; post-transplantation lymphoproliferative disorder

本邦における肺高血圧症に対する移植成績も欧米に比べ遜色ない⁴⁾。2013年末現在，脳死肺移植登録者のうち245例が肺移植を受け，このうち52例(21%)がPHであった。PH肺移植例52例(脳死両肺移植：38例，心肺移植：2例，生体肺移植：12例)の移植後5年および10年生存率は67%および60%(他疾患193例では5年：72%，10年：60%)である(表4)。本邦でも他疾患と比較し移植後早期死亡率が高く，90日以内死亡率は19%(他疾患4%， $P=0.0004^*$)であった(表4)。90日以上生存したPH症例($n=41$)の生存曲線は，本邦においても他疾患($n=184$)に比べ良好である。PH症例の肺移植後死亡原因は，移植肺機能不全(primary graft dysfunction; PGD)：6例，手術関連：3例，拒絶反応：3例，その他：1例であった。全死因に占めるPGDの割合は，その他の疾患(12/63例，19%)よりもPH(6/13例，46%)において高い傾向があった($P=0.0671$) (図2)。PH肺移植後のPGDの多くが左心不全に伴う肺循環障害により惹起されると考えられている^{7,8)}。これは，移植前の長期間に及ぶ高肺血管抵抗により右心室が肥大し，逆に慢性的な前負荷軽減により左心室機能不全が潜在的に招来されることによる左右心のアンバランスが1つの原因とされる。移植により肺血管抵抗が低下するにもかかわらず右心室が高拍出をつづけた場合，左心室(特に左心室拡張障害をきたしている場合は)は大きな前負荷を処理しきれず肺循環障害が招来される⁷⁾。近年当施設では，右心室の過剰収縮をβ遮断薬により抑制し，左心室機能が回復してく

るまで左心室の前負荷をおさえる戦略をとっている⁷⁾.

肺移植後の活動性と就労状況⁴⁾

肺移植後6か月以上生存中のPH症例(n=32)の2013年末現在のHugh-Jones分類を指標とした活動性の状況は、29例(91%)において坂道や階段でも同年齢の健常人と同様の労作ができるI度で、全例が、自分のペースなら1マイル以上歩くことのできるIII度以下(II度:2例, III度:1例)であった。就労状況は、約半数の15例がフルタイム就労で、パートタイム就労(3例)、家事就労(6例)、通学(2例)を加えたほぼ正常な生活を送っている方が全体の80%以上、自宅療養中5例、入院療養中1例であった。PHに対する肺移植後生存例の大部分が良好な活動性を保ち、ほぼ正常な社会生活をおくることができている実態が明らかとなった。

ま と め

本邦の肺移植例に占めるPHの割合は欧米に比べ著しく大きい。脳死肺移植待機登録PH例の約1/3が肺移植を受け、約1/3が待機中に死亡し、約1/3が待機中である。PHに対する本邦の肺移植成績は欧米に比べ遜色ないものであるが、欧米同様術後早期死亡率が高い。移植後早期をのりきった症例の大部分は、良好な活動性を維持しながら社会生活を営むことができている。肺高血圧症に対する肺移植医療においては、移植後早期成績の改善をはかる努力が今後も不可欠である。

文 献

- 1) Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. ; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates : 2006 update-a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006 ; 25 : 745.
- 2) 循環器病の診断と診療に関するガイドライン(2011年度合同研究班報告)、肺高血圧症治療ガイドライン(2012年改訂版)。
- 3) Noda M, Okada Y, Saiki Y, et al. Reconstruction of pulmonary artery with donor aorta and auto-pericardium in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2013 ; 96 : e17.
- 4) 日本肺および心肺移植研究会レジストリー。 <http://www.hai-isyouku.jp/>
- 5) Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, et al. ; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : thirtieth adult lung and heart-lung transplant report-2013 ; focus theme : age. *J Heart Lung Transplant* 2013 ; 32 : 965.
- 6) De Perrot M, Granton JT, McRae K, et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation : A 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012 ; 143 : 910.
- 7) Okada Y, Hoshikawa Y, Ejima Y, et al. Beta-blocker prevented repeated pulmonary hypertension episodes after bilateral lung transplantation in a patient with primary pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004 ; 128 : 793.
- 8) Fadel E, Mercier O, Mussot S, et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension : a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010 ; 38 : 277.

* * *

肺移植の現状と今後の課題

松田安史・岡田克典・近藤 丘*

review article

Transplantation Now

Current status and future assignment of lung transplantation

日本で肺移植がはじまってから14年が経過したが、脳死下の臓器提供は増加傾向にあり、脳死肺移植実施数も増加傾向にある。脳死下の臓器提供では、日本臓器移植ネットワークがコーディネーションを行い、臓器提供病院で摘出手術が行われ、肺移植実施施設で脳死肺移植が行われている。日本では、レシピエントの5年生存率はおよそ70%となっている。肺移植術後の急性拒絶反応や感染症、移植肺機能不全、慢性拒絶反応など克服すべき問題もあるが、今後もEx-Vivo Lung Perfusion, Lung Allocation Score, 幹細胞を用いた肺の再生など新たなシステムや技術を用いて、肺移植数を増加させて、術後合併症を予防するように試みられている。

Yasushi Matsuda・Yoshinori Okada・Takashi Kondo*

key words: 脳死肺移植, 生体肺葉移植, 脳死ドナー, 心臓死ドナー

肺移植は、末期呼吸不全となったレシピエントの肺を摘出して、ドナー肺を同所性に移植する治療法である。日本で行われている肺移植は、ドナーの種類によって脳死肺移植、生体肺移植にわけられる。また、一般的に脳死肺移植では両側肺移植か片肺移植が行われ、多くの生体肺移植では両側肺葉移植が行われている。世界ではじめて長期生存例が得られた片肺移植は、1983年にカナダのトロント大学胸部外科にてJoel Cooperらによって行われた。日本では、1998年に岡山大学が日本ではじめての生体肺移植を行い、初の脳死肺移植は2000年3月に東北大学と大阪大学で行われた。

日本では肺移植の臨床応用がはじまってからおよそ14年、世界ではおよそ30年の年月が経過したが、現在の肺移植の現状と今後の課題について述べることにする。

肺移植の現状

1. 日本における肺移植の現状

(1) 脳死ドナーからの肺移植

1997年7月に「臓器の移植に関する法律」が施行され、99年に最初の脳死ドナーが発生したものの医学的理由により肺移植は行われず、日本における第1例の肺移植は、最初から数えて5番目の脳死ドナーからの臓器提供によって行われた。以降、脳死下における臓器提供件数は年10件程度と限られた数であった。しかし、2010年7月に臓器移植法が改正され、臓器提供の書面による意思表示がない場合でも、家族の承諾があれば臓器提供ができるようになり、かつ15歳未満からの臓器提供も可能となった。以後は、年40件を超える脳死下臓器提供があるようになった(図1)。

肺移植を受けるために新規に移植登録を行う患者は年々増加傾向にあるが(図2)、改正法施行後も脳死下、心停止下を合わせた臓器提供数はそれほど増加しておらず、これまで心停止下で臓器が提供されていたものが、脳死下で臓器が提供できるようになったものと推測される(図3)。

実際、臓器提供に至るまでには、まずドナー候

*Division of General Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University 東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野(東北大学病院呼吸器外科)

補となる患者の主治医などの医師から脳死とされる状態と診断され、かつ本人の書面による意思表示や家族の申し出があった場合、移植コーディネーターによる説明が家族に対して行われる。これによって、家族の意思を決定していただくこととなるが、臓器提供に承諾したあとでも、いつでも提供の意思は撤回できることも説明する。その後、法に則った脳死判定が行われる。ここで臓器移植ネットワークからメディカルコンサルタントが介入し、ドナー候補者の状態の把握と主治医への助言が行われる。このメディカルコンサルタント制度は、ドナー候補者や家族の意思をできるだけ尊重し、臓器提供に至ることができるようにサポートする目的で、はじめられた日本独自の制度である。

2回の脳死判定が終了し、脳死と診断された場合には、臓器移植ネットワークによって移植を受けるレシピエントの選定が行われる。レシピエントの選定を受けた移植実施施設は、臓器摘出のため提供病院に摘出チームを派遣し、臓器が摘出される。摘出された臓器はすみやかに移植実施施設へ搬送され、移植手術が行われることとなる。肺移植の虚血時間はおよそ8時間以内の血流再開が理想とされており、虚血時間を短縮するために、摘出チームと臓器提供施設、移植実施施設における移植チームの連携が重要となる。

(2) 脳死肺移植のレシピエント

脳死ドナーが発生したときには、臓器移植ネットワークにより、血液型、体格、待機期間、片肺移植か両側肺移植かの術式によって肺移植レシピエントが選定される。レシピエントの担当医は、8時間以内の虚血時間を目指して肺移植手術の準備を進めることになる。

脳死および生体肺移植件数は、ドナーの増加とともに年々増加傾向にある(図4)。日本全体では、2000~09年までは脳死肺移植件数は年間10件程度であったが、改正臓器移植法が施行された2010年以降は脳死片肺移植が20件弱、脳死両側肺移植が20件程度で、13年には脳死肺移植が40件となった。心肺同時移植も2009年と13年に大阪大学にて1件ずつ行われている。

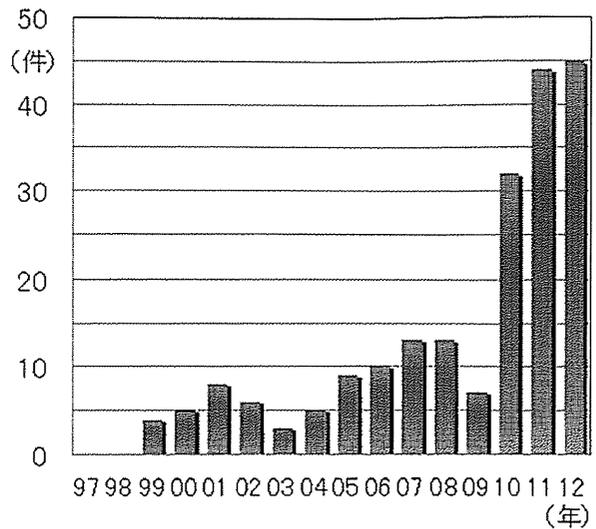


図1 脳死下臓器提供件数の推移(N=204)
(日本臓器移植ネットワーク：移植に関するデータより)

レシピエントの手術は、移植実施施設にドナー肺が到着するときにレシピエントの肺が摘出されているようなタイミングで開始される。レシピエントの呼吸循環動態が肺移植術中の片肺換気または片肺全摘に耐えられないと判断された場合には、人工心肺か ECMO (extracorporeal membrane oxygenation: 体外式膜型人工肺) が使用される。開胸方法は、片肺移植のときには後側方切開か hemi-clamshell 切開、両側肺移植のときには clamshell 切開にて行う。両側肺移植の場合には、一方の肺を全摘して移植し、もう一方を全摘して移植するというように、sequential に手術が行われることが多い。吻合は気管支、肺動脈および肺静脈の3カ所である。止血の確認とドレーン挿入を行い、手術終了後は集中治療室(ICU)にて管理を行う。

日本の術式別の肺移植生存率を図5に示す。日本における脳死両側肺移植および脳死片肺移植の5年生存率はおよそ73%で、国際心肺移植学会(the International Society for Heart and Lung Transplantation: ISHLT)が示す約55%をやや上回る結果となっている。

肺移植術後は、拒絶反応を抑制する目的で免疫抑制療法を行う。これは通常 cyclosporine か tacrolimus の calcineurin inhibitor, azathioprine か

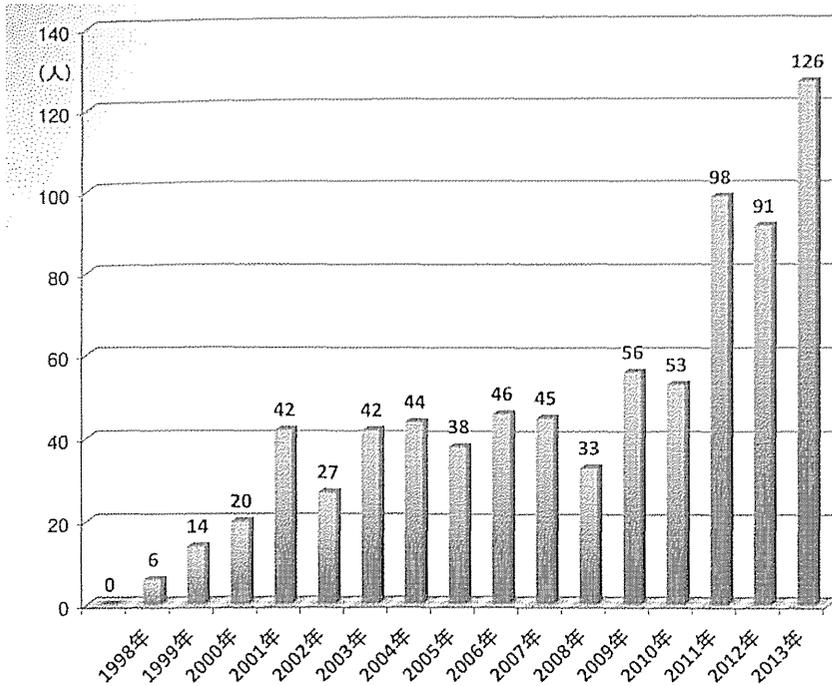


図2 新規肺移植登録患者数の推移 (日本肺および心肺移植研究会レジストリー 2014¹⁾より)

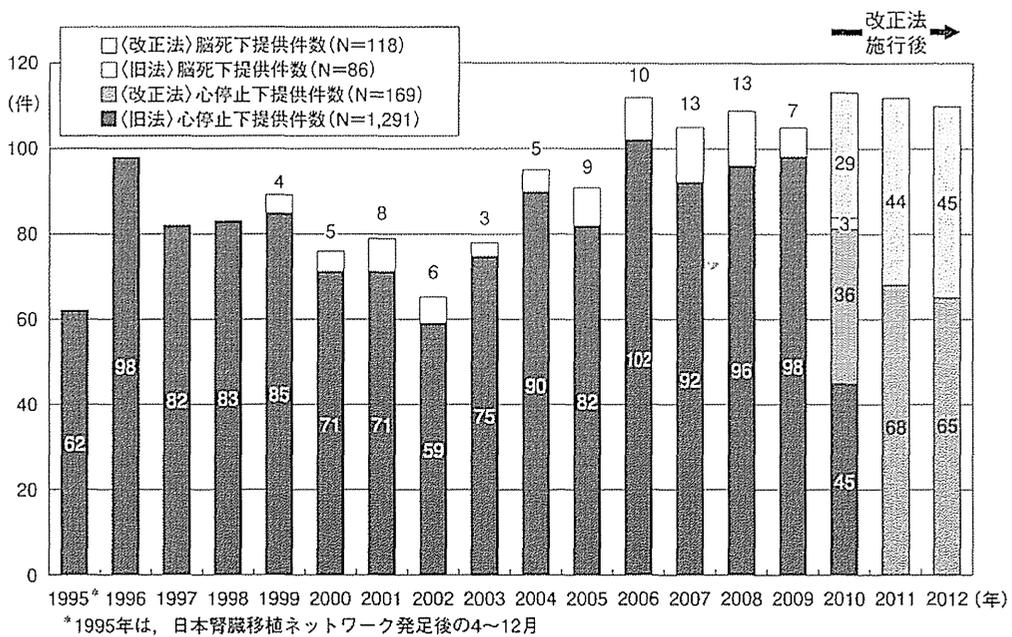


図3 脳死下および心停止下における臓器提供件数の年次推移 (日本臓器移植ネットワーク：移植に関するデータ²⁾より)

mycophenolate mofetil (MMF) の代謝拮抗剤、およびステロイドの3種類を使用する。肺は小腸と同様に外界に接しているため免疫機構が発達していて、心臓や肝臓など他の臓器にくらべて、より強い免疫抑制が必要となる。それに伴い、術後感染症のリスクが上昇する。

術後感染症の主なものとしては、細菌感染、アスペルギルスなどの真菌感染、サイトメガロウイルスなどのウイルス感染、トキソプラズマなど原虫感染であり、それぞれに対する予防薬投与を行う。感染症は、肺移植術後早期死因の第1位であるため、感染のコントロールは肺移植術後におい

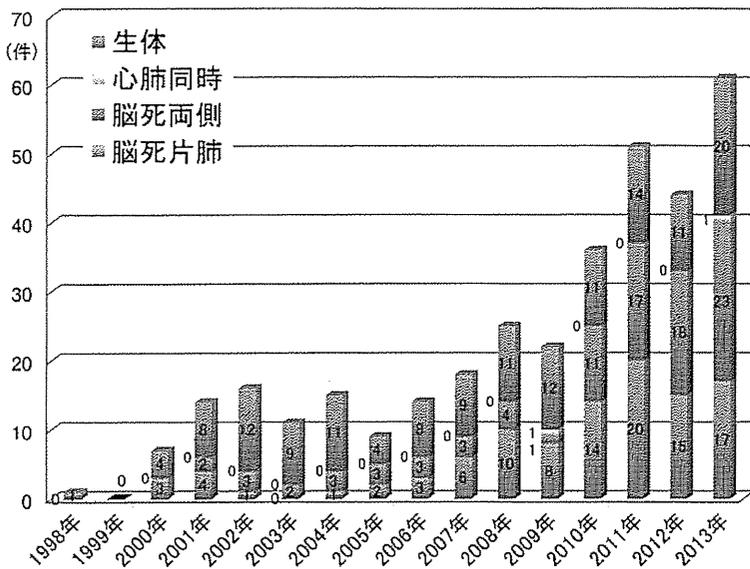


図4 脳死および生体肺移植件数の推移 (日本肺および心肺移植研究会レジストリー 2014¹³⁾より)

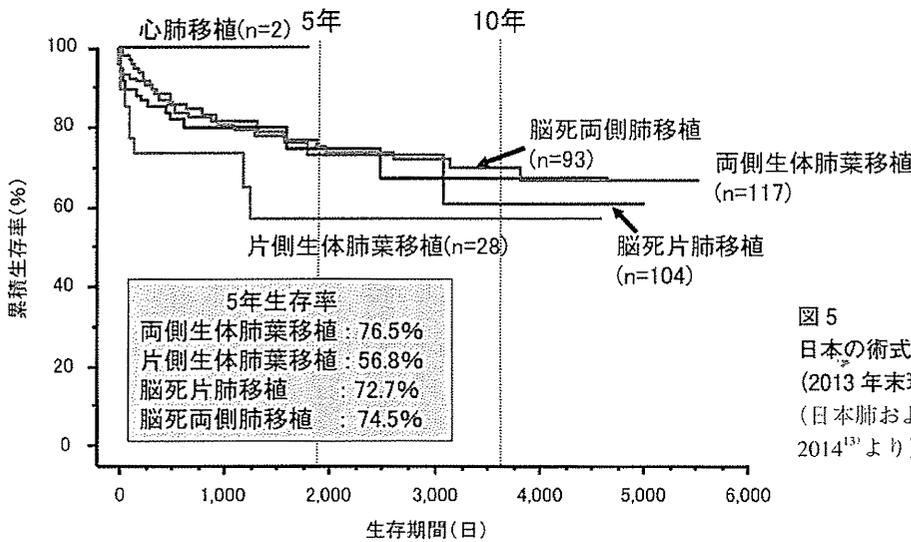


図5 日本の術式別の肺移植生存率 (5術式) (2013年末現在) (日本肺および心肺移植研究会レジストリー 2014¹³⁾より)

て非常に重要となる。そのつぎに多い要因は、移植肺機能不全(primary graft dysfunction: PGD)である。これは、急性呼吸促迫症候群に類似した急性肺障害であり、脳死そのものによる肺障害、虚血、再灌流障害などの複合的要因により発症すると考えられている。

肺移植術後急性期を乗り切ったあとは、慢性拒絶反応やPTLD(post transplant lymphoproliferative disease: 移植術後リンパ腫)が問題となることがある。慢性拒絶反応は肺移植では bronchiolitis obliterans syndrome (BOS)ともよばれ、呼吸機能検査における1秒量の低下により診断されるが、効果的な治療法が確立されていない。PTLDは、移植

後の免疫抑制状態を背景に出現するリンパ球増殖症であるが、多くはBリンパ球の増殖であり、化学療法や分子標的薬で治療が行われる(図6)。

肺移植術後には急性期および慢性期にさまざまな合併症があるが、肺移植が終末期呼吸不全患者に対する唯一の治療法であり、肺移植術前には酸素が必要であったり、ベッド上から動けないほど呼吸状態が悪化していた患者が、肺移植術後には就労や通学などもとの生活を取り戻していることも事実である(図7)。2000年から行われた日本での肺移植203例のうち166例(約81%)が生存しており(2014年1月現在)、最長13年の長期生存例が認められることは、治療法のない終末期呼吸

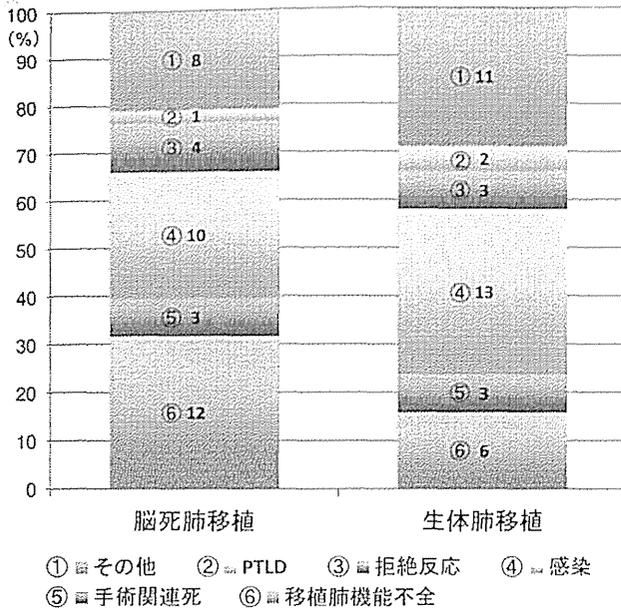


図6 肺移植術後の死因

棒グラフの数字は死因数(人)
(日本肺および心臓移植研究会レジストリー 2014¹³⁾より)

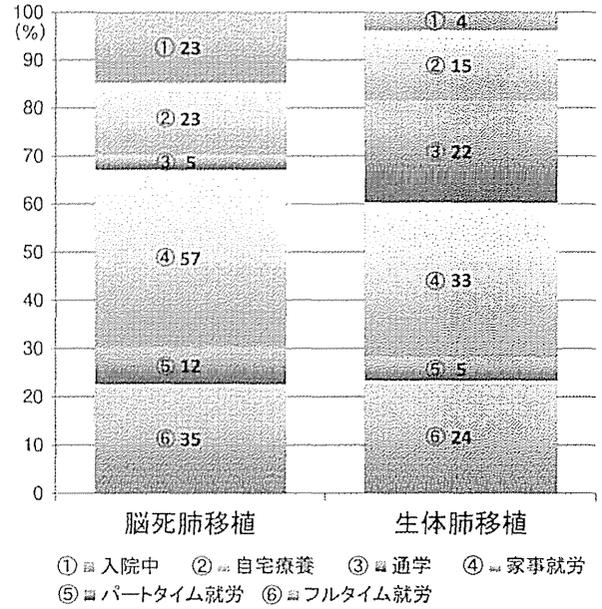


図7 肺移植術後の就労および通学状況

棒グラフの数字は患者数(人)
(日本肺および心臓移植研究会レジストリー 2014¹³⁾より)

不全患者にとって希望となっている。

(3) 生体肺葉移植におけるドナーとレシピエント

日本では欧米に比較して脳死ドナーが不足しており、生体肺葉移植が世界で最も行われている。両側生体肺葉移植では2名、片側生体肺葉移植では1名のドナーが必要である。生体肺葉移植のドナーの条件は、血液型の適合や肺機能、肺疾患の有無、年齢など機能的な条件と、また、肺移植実施施設ごとにドナーとなれる親族の範囲があること、肺の提供が自発的な意思によるものであることという社会的条件がある。生体肺葉移植は、ドナーから主に左下葉か右下葉を摘出してレシピエントに移植するため、健常なドナーに肺葉切除術のリスクを負わせざるをえないこと、ドナーの肺機能が肺葉を切除することで10~20%程度低下するというデメリットがある。一方、生体肺葉移植は予定手術であるので、術前に十分な検査などの準備を整えることができること、レシピエントと同じ施設で摘出手術を行うため臓器の虚血時間が短いこと、ドナーとレシピエントは血縁者であることが多いため組織適合性抗原の一致率が脳死

移植にくらべて高く、移植術後の拒絶反応が少ないと考えられること、などの利点がある。

生体肺葉移植の手術では、ほとんどの場合人工心肺あるいはECMOが使用される。これは片側を移植したあと、反対側を移植する際に、移植した1葉(下葉など)だけで呼吸循環を維持するのが困難なためである。吻合する血管は脳死肺移植と同様に、気管支と肺動脈、肺静脈の3カ所であるが、ドナー肺となるのが肺葉であり気管支および血管が比較的末梢側での吻合となるため、吻合の口径差があったり吻合径が小さかったりという技術的な難しさがある。日本での生体肺葉移植件数は、2009年までは年間約10件弱で経過していたものが、10年以降は10件を超えるようになり、13年には年間20件となった。生体肺葉移植件数は今後も増加することが予想される(図4)。

生体肺葉移植の術後免疫抑制療法は、脳死肺移植と同様である。5年生存率は、両側生体肺葉移植で約75%、片側生体肺葉移植で約55%である(図5)。生体肺葉移植では、比較的大きな体格のドナーから肺葉を摘出し、比較的小さな体格のレシピエントに移植することが多いため、レシピエ

ントとして小児が選ばれることが多い。そのため、術後に通学が可能となるレシピエントの割合が脳死肺移植に比較して多く、およそ80%のレシピエントが通学や就労など日常生活に戻ることができる(図7)。

2. 世界における肺移植の現状

世界で最初の脳死片肺移植での長期生存例は、1983年にトロント大学でCooperらによって行われたが、その後Cooperは86年に世界で最初の脳死両側肺移植の長期生存に成功し、88年には世界で最初に嚢胞性肺線維症(cystic fibrosis)に対する脳死両側肺移植に成功している。以後、欧米では肺移植が盛んに行われるようになった。現在では、年間3,700例を超す肺移植が世界で行われていて、その数は増加傾向にある。ISHLTで登録されている両側および片側肺移植例の5年生存率はおよそ55%である。

各国にはそれぞれのドナー肺分配システムがあるが、北米での肺移植システムの1例を挙げてみると、カナダのオンタリオ州では、Trillium Gift of Lifeという組織が日本の臓器移植ネットワークの役割を担っている。臓器提供病院からTrillium Gift of Lifeに脳死ドナーの連絡が入ると、ドナーに関する情報が移植外科医に提供され、移植外科医が待機期間や体格、年齢、重症度に応じてレシピエントを選定し、移植外科フェローが臓器摘出に向かう。カナダは米国で用いられているlung allocation scoreを使用していない。ドナーが発生するとレシピエントは移植実施病院に入院し、ドナー肺の状態が移植に適すると判断されれば、レシピエントの移植手術が開始される。移植術後はICUに入室するが、ICUでは集中治療担当医、移植内科医、移植外科医とそのフェローが主に術後管理を担当する。

レシピエントの原疾患として多いのは、日本では肺動脈性肺高血圧症、特発性間質性肺炎、肺リンパ脈間筋腫症であるが(図8)、世界では慢性閉塞性肺疾患(COPD)、特発性肺線維症(IPF)、嚢胞性肺線維症、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損型肺気腫、特発性肺高血圧(IPAH)、間質性肺炎などその他

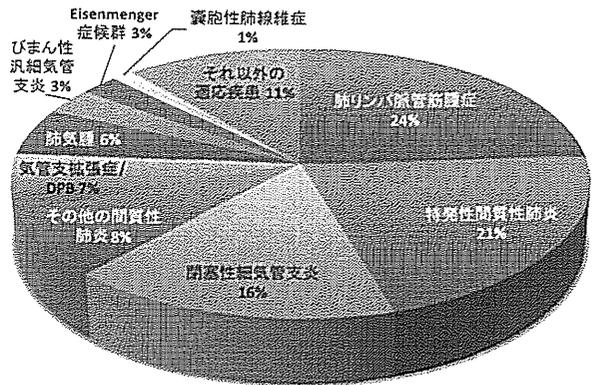


図8 原疾患別肺移植待機患者の割合 (日本肺および心肺移植研究会レジストリー 2014¹³⁾より)

の肺線維症となっている^{1,2)}。移植術後の在院期間はその合併症にもよるが、およそ1~3週間である。退院後も通院してリハビリテーションや移植外来をおよそ3カ月間は頻回に受診することになる。

今後の課題

1. 新たなドナーの開発(心臓死ドナー)

日本はもとより海外においてもドナー不足は深刻な問題である。日本臓器移植ネットワークのデータによると、肺移植登録を行ってもドナーの発生を待たずに、待機期間中におよそ40%が死亡している。日本の平均待機期間は臓器移植改正法施行後でも約27.1カ月である^{3,4)}。

まず旧来の脳死ドナー(donor of brain death: DBD)に加えて、海外では心臓死ドナー(donor of cardiac death: DCD)からの肺摘出が行われている。カナダの例を挙げてみると、トロント大学胸部外科では2006年6月より心臓死肺移植プログラムを開始している。2007年1月~12年12月までにトロント大学胸部外科で475例の肺移植が行われ、うちDBDは432例、DCDは43例であった。2007年と2011年を比較するとDBDの発生数はほぼ同じであるが、DCDの発生数は約10倍に増加し、11年に行われた肺移植の16%がDCDであった。2011年のDCDの発生数42例中、実際に移植が行われたのは15例であり、利用率は38%であった。DCDとDBDの短期および中期肺移植

術後成績を比較したが、DCDからの肺移植はDBDからの肺移植と、レシピエントの術中人工心肺使用率、72時間後のPGD score3点の割合、術後人工呼吸器使用期間、30日死亡率、1年生存率ではほぼ差を認めず、同等の成績であった⁵⁾。

現在日本では、DCDからの腎移植は行われているが、肺移植は行われておらず、移植臓器の不足を補うためには、今後DCDからの肺移植も選択肢の一つとして考えられる。

2. Ex-Vivo Lung Perfusion

DCDドナー肺を評価し、臓器保存時間を延長させるように体外で摘出肺を灌流するために開発されたものがEx-Vivo Lung Perfusion (EVLP)である⁶⁾。これは摘出肺に人工呼吸器を装着し、換気を行いながら持続的に肺動脈から灌流液を流し込み、肺静脈からドレナージする方法である。

これを応用して、脳死ドナーからの摘出肺で、これまでマージナルドナーとして使用されなかった肺をEVLPにより灌流し、肺の機能を評価し、場合によってはinterventionを用いて回復させて肺移植に使用し、ドナー肺の使用率を増加させる試みが行われている。カナダではすでに臨床応用され、マージナルドナーと判断された肺をEVLPにて再評価して移植することにより、これまでの肺移植と変わらない成績を収めることに成功している⁷⁾。摘出肺のEVLP施行中にIL-10などの遺伝子導入を行い、PGDの発症頻度を下げることや拒絶反応の頻度を下げることができるかどうかの検討も行われている。

3. Lung Allocation System

Lung Allocation Score (LAS)は、米国で使用されているドナー肺の分配システムである。LASは肺移植を受けるレシピエントの状態に合わせて肺を分配するという考え方から生まれている。LASはレシピエントの疾患、年齢、BMI、糖尿病の有無、NYHA score、% FVC、収縮期および平均肺動脈圧、安静時必要酸素量、6分間歩行テスト、持続的人工呼吸器の必要性、血清クレアチニン値などから計算される。これは、肺移植を受けなかった場合

の1年生存率や肺移植を受けた場合にどれくらい予後に貢献するかを点数化したものである。LASは0~100点までの範囲で計算され、LASの高い人ほど肺移植を受けることが利益になるとされている⁸⁾。

日本では現在のところ、レシピエントの状態や疾患によってドナー肺が分配される仕組みにはなっていない。疾患によって肺移植待機患者として登録されたあとの予後が異なるため、日本においてもLASの仕組みをとり入れて、ドナー肺を最も必要としているレシピエントに分配されるようにする工夫を考える必要がある。

4. New immunosuppression drugs

ISHLTのレジストリー²⁾によると、免疫抑制剤のinduction therapyとして、現在35%の患者でIL-2 receptor antagonist (basiliximab)が使用され、約10%で polyclonal ATG (thymoglobulin)、約5%で alemtuzumab (CD52 antagonist)が使用されている。IL-2 receptor antagonist と alemtuzumab の使用は増加傾向にある。肺移植術後の生存率を検討したところ、induction therapyを行ったほうが有意に予後を改善するとなっている。

また calcineurin inhibitor としては tacrolimus が80%を超える症例で使用され、代謝拮抗剤としては MMF が60%を超える症例で使用されるようになっており、その使用症例は増加傾向にある。Tacrolimus や cyclosporine のような calcineurin inhibitor の重要な副作用として腎機能障害があるが、sirolimus や everolimus は比較的腎機能障害を引き起こしにくい。Sirolimus は FK-binding protein (FKBP12) と結合し、mTOR (mammalian target of rapamycin) を阻害することにより作用を発揮する。Sirolimus は単独使用か、あるいは tacrolimus か MMF と併用することで、ステロイドを使用しない免疫抑制レジメンとして臨床試験が行われている。Everolimus も mTOR を阻害することにより移植後リンパ球の反応を抑制し免疫抑制作用を発揮する。心臓移植の分野では everolimus が慢性拒絶反応としての血管病変を抑制するとされており、腎移植においても使用頻度が増している。ま

た, everolimus はサイトメガロウイルスの感染リスクを減少させることが報告されている⁹⁾.

5. Xenograft を用いた肺の再生

ブタなどの種の違う肺をそのままヒトに移植するのではなく、肺をいったん decellularization (脱細胞化) し抗原性をなくしたうえで、iPS 細胞などの幹細胞を導入する recellularization (再細胞化) を行ってから肺移植に利用する方法の実験が行われている。こうすることによって動物内にある未知のウイルス感染などを防ぐことができ、動物に対する抗原抗体反応を抑制することができる可能性がある。また、ヒトの細胞を用いて recellularization を行うことで、細胞骨格は動物のままであるが human lung に近い肺を移植に利用することができる可能性がある¹⁰⁾.

6. 慢性拒絶反応 (BOS, RAS)

慢性拒絶反応は肺移植術後の晩期合併症の一つであり、晩期の死因の第1位となっている。しかし BOS とよばれるその病態は、はっきりと解明されてはいない。そのため治療法も確立してはならず、唯一 azithromycin の長期内服療法が予後を改善するとされている¹¹⁾.

BOS は閉塞性障害をきたし、1秒量の減少をもって BOS grade を決定するが、従来の BOS の中に拘束性障害をきたすものがあり、それが閉塞性障害をきたす BOS より予後がわるいという結果が見いだされた。拘束性障害をきたす慢性拒絶反応を restrictive allograft syndrome (RAS) とよんでいる¹²⁾。長期予後を改善するため、BOS および RAS の病態を解明し、その治療法を開発する研究が行われている。

おわりに

脳死肺移植は、脳死をヒトの死とすることを前提とした医療である。不幸にして脳が不可逆的な障害を受けて脳死という状態になった場合、臓器を提供する権利、臓器を提供しない権利は必ず保証されなければならない。

終末期呼吸不全で臓器移植しか生きるすべがない患者がおり、医療技術として肺移植は確立されている。臓器を提供したいという患者の気持ちを、臓器移植を受けたいという患者に届けるという、まさに命のリレーを移植医として担っている。その重みを感じながら、できるだけ肺移植という手段を今後も発展させていきたいと思う。

文献

- 1) Overall lung transplantation statistics, the international society for heart and lung transplantation. <http://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>
- 2) Adult and Pediatric lung transplantation statistics, the international society for heart and lung transplantation. ISHLT registry data. <http://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>
- 3) 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>
- 4) 日本呼吸器外科学会移植委員会：第1回全体ドナー肺配分方法検討ワーキンググループ会議資料。2013。
- 5) 田川哲三, Marcelo Cypel, 安福和弘, 岩田剛和, 山田義人・他：第113回日本外科学会定期学術集会記録。カナダにおける心臓死肺移植の現況。日本外科学会雑誌 114：336, 2013。
- 6) Erasmus ME, Fernhout MH, Elstrodt JM, Rakhorst G：Normothermic *ex vivo* lung perfusion of non-heart-beating donor lungs in pigs：from pretransplant function analysis towards a 6-h machine preservation. *Transpl Int* 19(7)：589-593, 2006。
- 7) Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F et al.：Normothermic *ex vivo* lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 364(15)：1431-1440, 2011. doi：10.1056/NEJMoa1014597。
- 8) About Lung Allocation Policy-United Network for Organ Sharing. www.unos.org/docs/Lung_Patient.pdf
- 9) Kobashigawa J, Ross H, Bara C, Delgado JF, Dengler T et al.：Everolimus is associated with a reduced incidence of cytomegalovirus infection following *de novo* cardiac transplantation. *Transpl Infect Dis* 15(2)：150-162, 2013. doi：10.1111/tid.12007. Epub 2012 Sep 26。
- 10) O'Neill JD, Anfang R, Anandappa A, Costa J, Javidfar J et al.：Decellularization of human and porcine lung tissues for pulmonary tissue engineering. *Ann Thorac Surg* 96(3)：1046-1055, 2013。
- 11) Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A et al.：A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J* 37(1)：164-172, 2011。
- 12) Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM et al.：Restrictive allograft syndrome (RAS)：a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 30(7)：735-742, 2011。
- 13) 日本肺および心臓移植研究会：レジストリーレポート。 <http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/pg185.html>

総説

肺移植の現状と展望

岡田 克典 近藤 丘

要旨 肺移植は、終末期肺疾患に対する有効な治療法として確立しており、これまで欧米先進国を中心に43,000例を超す手術が報告されている。本邦においても、初の生体肺葉移植および脳死肺移植が、それぞれ1998年、2000年に行われ、2013年末までに、脳死肺移植実施数は197例(脳死片肺移植104例、脳死両側肺移植93例)生体肺葉移植実施数は145例(両側生体肺葉移植117例、片側生体肺葉移植28例)となった。本邦における主な適応疾患は、肺リンパ脈管筋腫症、肺動脈性肺高血圧症、特発性間質性肺炎などである。国際登録による脳死肺移植後5年生存率が約53%であるのに対し、本邦における脳死および生体肺移植後の5年生存率はそれぞれ約73%であり、これまでのところ国際登録の成績を上回っている。肺移植成績のさらなる向上のためには、移植後急性期の虚血・再灌流傷害と慢性拒絶反応の病態解明ならびに予防・治療法の確立が特に重要である。

岡田 克典 近藤 丘：肺移植の現状と展望，呼吸33(11)：1075—1081，2014

キーワード：肺移植 脳死肺移植 生体肺移植 移植肺機能不全 閉塞性細気管支炎症候群

はじめに

臨床肺移植の第1例目は、1963年ミシシッピ大学のHardyらによって行われた。その後、1978年までに38例の肺移植が行われたが、術後1カ月以上生存したものはわずかに3例であったという。肺移植における長期生存例は、1983年にToronto Lung Transplant GroupのCooperらによって最初に報告され¹⁾、以後、肺移植は世界各国へ急速に普及した。今日では年間3,000例を超える肺移植手術が欧米を中心に行われており、累計症例数は40,000例を超えることが報告されている²⁾。本邦においては、脳死をめぐる問題から本格的な臨床肺移植の開始は欧米より約15年遅れたが、1998年に最初の生体肺葉移植、2000年に最初の脳死肺移植が成功裏に行われた。この後、

肺移植手術数は年間10～15例程度で推移したが、2010年7月の改正臓器移植法施行後、脳死下臓器提供数が増加し、2013年には40例の脳死肺移植と20例の生体肺移植が行われた³⁾。

本稿では、肺移植の世界と本邦における現状について述べるとともに、今後の展望について解説する。

I. 世界の脳死肺移植の現状

2013年10月に発表されたInternational Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Registry Report²⁾によると、2012年6月までに登録された肺移植症例数は世界全体で43,428例である。肺移植症例数は、1990年ごろから急速に増加し1990年代後半に一時頭打ちとなったが、欧米における脳死下臓器提供数の増加を背景に2000年代に入り再び増加に転じた。2009年以降は年間3,000例を超える移植手術が行われている(図1)²⁾。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2²⁾に示した。近年では、特発性肺線維症に対する移植症例数

Current status and perspectives in lung transplantation
 東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野
 Yoshinori Okada and Takashi Kondo
 Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai 980-8575, Japan

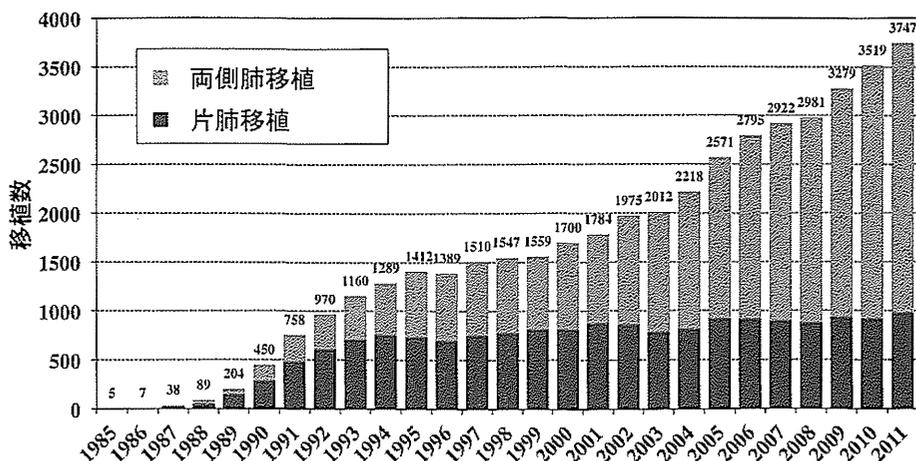


図1 国際登録による脳死肺移植数の年次推移 (ISHLT ホームページ²⁾より引用, 改変)

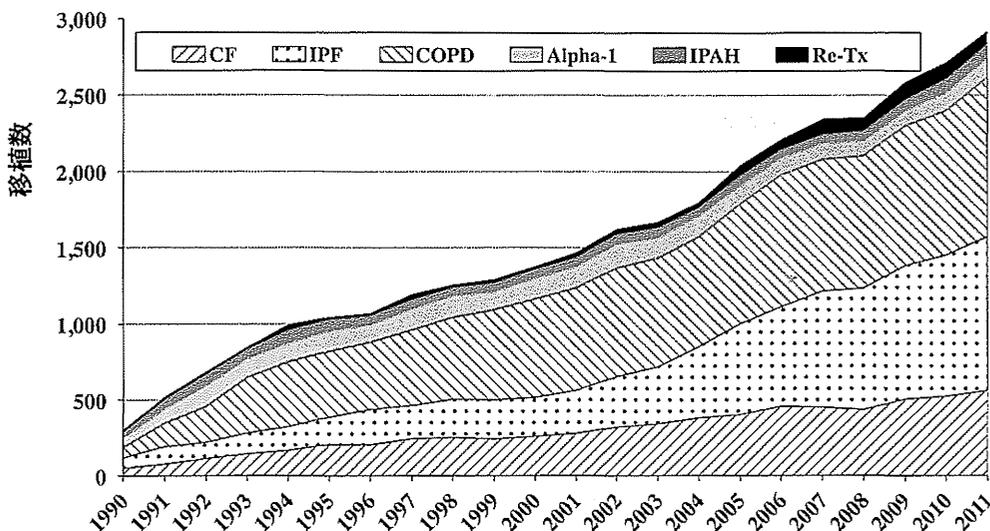


図2 国際登録による主要適応疾患別肺移植数の年次推移

CF: 嚢胞性肺線維症, IPF: 特発性肺線維症などの間質性疾患, COPD: 肺気腫, Alpha-1: α 1-アンチトリプシン欠損症, IPAH: 特発性肺動脈性肺高血圧症, Re-Tx: 再移植 (ISHLT ホームページ²⁾より引用, 改変)

の増加が目立っている。術式別に適応疾患を1995年以降の累積症例数で見ると、片肺移植では、多いものからCOPD(44.5%), 特発性肺線維症などの間質性疾患(34.3%), α 1-アンチトリプシン欠損症(5.3%), その他の間質性肺炎(4.0%)など、両側肺移植では、COPD(26.9%), 嚢胞性肺線維症(25.7%), 特発性肺線維症などの間質性疾患(17.2%), α 1-アンチトリプシン欠損症(6.1%), 特発性肺動脈性肺高血圧症(4.6%), 気管支拡張症(4.1%)などの順となっている。術式により適応疾患の頻度に違いがみられるのは、嚢胞性肺線維症など気道感染を合併しやすい疾患では、レシピエント肺の感染病巣の遺残を避ける目

的で両側肺移植が選択されるためである。同様に、肺動脈性肺高血圧症では、片肺移植後の移植肺への急激な血流再開に伴う肺水腫発生の危険性を考慮して両側肺移植が選択される場合が多い。肺移植後の生存率をみると(図3)²⁾、全術式で1年:79.3%, 3年:64.2%, 5年:53.1%, 7年:43.7%, 10年:31.1%である。術式別にみると、片肺移植では1年:77.4%, 3年:60.2%, 5年:47.4%, 7年:36.3%, 10年:22.4%, 両側肺移植で1年:80.6%, 3年:66.9%, 5年:57.3%, 7年:49.6%, 10年39.1%であり、両側肺移植後の生存率が片肺移植に比べ良好である。肺移植後の死因では、術後急性期には移植肺機能不全

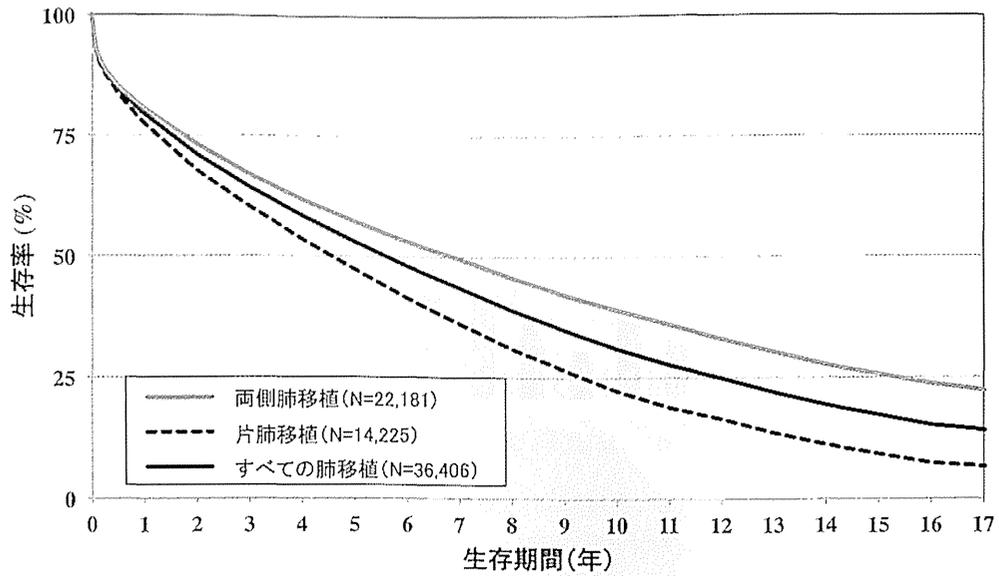


図3 国際登録による肺移植症例の術式別生存率 (ISHLT ホームページ²⁾より引用, 改変)

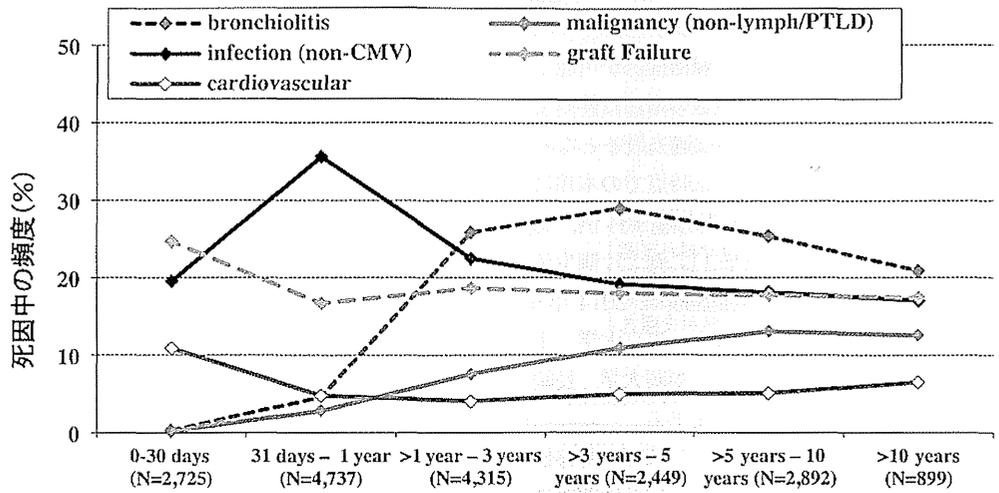


図4 国際登録による肺移植後の期間別にみた死因の頻度
 bronchiolitis: 閉塞性細気管支炎, infection: 感染症, cardiovascular: 心血管系合併症, malignancy (non-lymphoma/PTLD): 悪性疾患(リンパ腫以外), graft failure: 移植肺不全 (ISHLT ホームページ²⁾より引用, 改変)

と感染症が、慢性期には感染症と閉塞性細気管支炎の頻度が高い(図4)²⁾。したがって、肺移植の成績向上のためには、移植後急性期の移植肺機能不全の克服とともに、感染症と閉塞性細気管支炎の制御が最重要課題であるといえる。

II. 本邦における肺移植の現状

本邦における臓器移植医療は、脳死をめぐる問題からその普及が欧米に比べ遅れたが、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。脳死肺移植に先立ち1998年に岡山大学で本邦初の生体肺移植が行われ、2000年には本邦初の脳死肺移植が東北大学ならびに大阪大学で行われた。改正臓器移植法が施行されるまで、本邦における脳死下の臓器提供は15歳以上に限られ、なおかつ本人の書面による意思表示が必要であったため、脳死肺移植数は年間数例～十数例に留まっていた(図5)³⁾。しかし、渡航移植を原則禁止しようとする世界的な流れを受けて、脳死下臓器提供を世界的な標準である家族