

我が国における肺移植の現状と問題点

藤村重文*

緒言

肺移植は、小児から成人まで非可逆性肺疾患に対する究極的治療法としてその意義は確立され、我が国以外の世界の多くの国々で日常的に呼吸器疾患の診療のなかに取り込まれている。一方、我が国の脳死臓器移植は、1997年10月16日「臓器の移植に関する法律」の施行以来、今日までに4例の脳死ドナーによって心臓や肝臓移植が行われているが、肺移植は、2年余が経過した現在、生体肺移植1例が行われたものの、脳死移植が実現していない。肺移植の実施には心臓や肝臓などと比較するとより厳しい障害がある。本文では肺移植の現状と問題点について考察する。

肺移植の歴史

肺移植は、1947年に Demikov ら¹⁾によってイヌで初めて左下葉移植実験が行われ、1963年にミシシッピ大学の Hardy ら²⁾によって世界の第1例の左肺移植が行われた。その後1970年代までに欧米を中心に約40例が行われた。1968年にベルギーのゲント大学で、Derom ら³⁾が右肺移植した10カ月生存した23歳の男性患者が20年間の最長生存例である。この時期の成績は惨憺たるものであり、1978年の症例を最後に中断されていた。1983年トロント大学の Cooper ら⁴⁾によって58歳の肺線維症患者に対して右肺移植が行われ、これが肺移植成功第1例である。それ以来肺移植は欧米を中心に世界で行われるようになり、近年は毎年約1000例に行われており、今日までの登録例は9000例を凌駕している⁵⁾。

国外の肺移植の現状

肺移植の現況は国際心肺移植学会登録例として、同学会誌に定期的に毎年6月頃に報告されている⁵⁾。1983年から1998年までの肺移植登録症例数は9097例である。レシピエントの年齢構成は、18歳から65歳未満までがほとんどを占め、50～64歳の年齢層が最多である。移植適応疾患は、片肺移植で、肺気腫(45.1%)、特発性肺線維症(21.9%)、 α -1アンチトリプシン欠損症(10.7%)、原発性肺高血圧症(4.7%)などであるが、両肺移植では嚢胞性肺線維症(32.8%)、肺気腫(19.4%)、 α -1アンチトリプシン欠損症(10.7%)、原発性肺高血圧症(9.9%)、特発性肺線維症(7.3%)等の順になり、片肺移植とは多少異なっている。移植成績は原疾患や移植の種類などによって多少差があるが、Half-life(生存率50%になるまでの期間)で見ると、全体で3.8年であるが、片肺移植では3.6年なのに対して、両肺移植では4.9年となっており、有意に両肺移植での成績が良好である。また、これまでの成績を1990年以前とそれ以後に分けてみると、近年の成績は有意に好転している。

脳死肺移植の大きな問題のひとつは、ドナーの慢性的不足状態であり、近年では移植までの待機期間が平均500日を越えている。

我が国の肺移植の現状

我が国における脳死移植実施に向けての動きは、1988年頃から関係学会を中心として活発化したが、国家的な動きは1992年1月の脳死臨調最終答申に始まったといえる。

1988年日本胸部外科学会は肺移植特別委員会を

*東北大学加齢医学研究所呼吸器再建研究分野

発足させ、1991年「心臓移植、肺移植—技術評価と生命倫理に関する総括レポート」⁶⁾を発売した。1990年日本呼吸器外科学会は移植特別委員会を発足させ、1991年「肺移植に関する日本呼吸器外科学会移植特別委員会の見解」を報告した⁷⁾。1992年1月21日脳死臨調は脳死体からの臓器移植を妥当とする最終答申を行い、脳死移植実施のために解決すべき条件を提示した。この答申を受けて1992年2月移植関係学会合同委員会(森 亘座長)が発足した。本委員会は、移植関係学会で構成され、関係研究会・厚生省・文部省などがオブザーバーとして参画しており、移植適応基準の作成と移植実施施設の選定などを主たる役割としている。1993年12月合同委員会は心移植8施設、肝移植10施設を特定したが、1997年7月見直しを行い、改めて心移植3施設、肝移植2施設を選定した。1992年日本胸部疾患学会は肺移植検討委員会を発足させ、1994年学会評議員会は同委員会による「肺移植レシピエントの適応基準(案)」、「移植実施施設に関する基準(案)」を承認した。1995年2月日本胸部疾患学会、日本胸部外科学会、日本呼吸器外科学会および日本肺及び心肺移植研究会によって構成される日本肺・心肺移植関連学会協議会(以下協議会)が発足した。1994年4月「臓器の移植に関する法案」が国会に提出され、実質審議がないまま1996年9月廃案となったが、同年12月再提出され、1997年6月17日に成立した。1997年10月17日臓器移植法が施行された。法案が一旦廃案となった1996年9月日本移植学会は、理事長声明により見解発表を行った。平成9年10月移植関係学会合同委員会は肺移植施設の推薦および肺移植適応基準作成作業を行って答申するよう協議会に付託した。協議会は1997年12月東北大学、大阪大学、京都大学、岡山大学の4施設を推薦した。その答申に基づき、移植関係学会合同委員会は1998年4月27日同上4施設を肺移植の実施施設として選定した。1997年10月厚生省公衆衛生審議会臓器移植専門委員会は「肺」臓器提供者(ドナー)適応基準、および肺移植希望者(レシピエント)選択基準を設定した⁸⁾(表1、表2)。移植関係学会合同委員会は我が国における肺移植の適応基準と適応疾患を設定した(表3)。1998年7月22日協議会は、肺移植実施に関する登録手順等の作業を完了し肺・心肺移植関連学会協議会を構成し

表1 <肺>臓器提供者(ドナー)適応基準
(公衆衛生審議会成人病難病対策部臓器移植専門委員会、
1997年10月16日)

1. 以下の疾患又は状態を伴わないこととする。
 - (1) 全身性及び肺の活動性感染症
 - (2) HIV抗体、HTLV-1抗体、HBs抗体、HCV抗体などが陽性
 - (3) 悪性腫瘍(原発性脳腫瘍及び治癒したと考えられるものを除く。)
 - (4) 臨床的に有意な肺疾患の存在
 - (5) 胸部X線検査における両肺の明らかな異常
2. 肺の機能が良好であること。
 - (1) 肺のコンプライアンスが保たれている(注1)
 - (2) 肺の酸素化能が維持されている(注2)
3. 年齢:70歳以下が望ましい。

注1:最大気道内圧<30cmH₂O

(1回換気量15ml/kg, PEEP=5cmH₂Oの条件下)

注2:PaO₂>300Torr (FiO₂=1.0, PEEP=5cmH₂O)

又はPaO₂/FiO₂>250~300Torr (PEEP=5cmH₂Oの条件下)

ているそれぞれの学会誌に広告した⁹⁾(図1)。

1998年10月生体肺葉移植が岡山大学で行われた¹⁰⁾。しかしながらこれまで脳死肺移植は未だ行われていない。1999年2月臓器移植法施行後我が国で初めての脳死臓器移植が行われた。これまでに4例の脳死臓器移植が実施されたが、肺移植は1例もない。米国では脳死者の約15%程度が肺移植のドナーとなり得るといわれており、脳死ドナーからの肺移植はほかの臓器に比較して医学的にも問題が多いことを示唆している。

肺移植の医学的課題

肺移植臨床成績¹¹⁾から死亡原因をみると、術後1月以内の術後早期には非特異的臓器障害(23.4%)が最も多く、次いで感染症(16%)、急性拒絶反応(4.1%)、出血(3.7%)の順である。術後1月から1年の間では、感染症(34.1%)が最も多く、次いで慢性拒絶反応である閉塞性細気管支炎(5.3%)やCMV感染(4.3%)等となっている。術後1年を過ぎると、閉塞性細気管支炎(33.6%)が最も多くなり、次いで感染症(15.5%)となり、悪性疾患によるもの(2.2%)もみられている。

1) 肺移植の病態生理

移植後の非特異的臓器障害のひとつである肺移植術後早期の肺水腫は、程度の差はあっても必発

表2 肺移植希望者(レシピエント)選択基準
(公衆衛生審議会臓器移植専門委員会, 1997年10月16日)

1. 適合条件
 - (1) ABO式血液型: identical / compatible
 - (2) 肺の大きさ: 片肺移植; 90-130%. 両肺移植; 80-110%
 - (3) 前感作抗体: direct crossmatch(-)を確認. パネルテスト(-)の場合は省略可
 - (4) CMV抗体: (-)の移植希望者には(-)のドナーが望ましい
 - (5) HLA型: 当面選択基準にしないが, 必ず検査し, 登録すること
2. 優先順位
 - (1) 虚血許容時間を最優先. 8時間以内に血流再開することが第一条件.
 - (2) ABO式血液型: identical > compatible
 - (3) 待機期間: (1)(2)が同一の複数の希望者は, 長期待機者が優先
 - (4) 片肺移植と両肺移植の優先順位:
 - a. (1)(2)(3)項目で両肺移植が第1位の場合は, 両肺移植が優先
 - b. 片肺移植が第1位で提供者の両肺を分けうる場合は, 片肺移植で次の順位者と分け合う
 - c. 片肺移植1名の場合は, 両肺移植希望者を優先
3. 具体的選択法
 - a. 虚血許容時間内で ABO identical の場合は, 待機期間の長いものを優先
 - b. ABO式血液型が identical の者がいない場合は, compatible で待機期間の長い者を選択
4. その他

基礎疾患, 重症度などの医学的緊急度は, 将来考慮されるべきである
また, この基準は, 実績を踏まえて見直しを行う必要がある

表3 肺移植適応検討申請書

患者氏名(漢字) _____ (カナ) _____	
生年月日: _____ 年 _____ 月 _____ 日 年齢: _____ 歳 性別: <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	
現住所: 〒 _____	
電話: _____	FAX: _____
申請施設: _____	
肺移植実施予定施設: _____	
搬送手段: (_____), 搬送時間: (_____) 時間	
呼吸器原疾患	
<input type="checkbox"/> 原発性肺高血圧症	<input type="checkbox"/> 特発性間質性肺炎
<input type="checkbox"/> 肺サルコイドーシス	<input type="checkbox"/> 肺リンパ管拡張症
<input type="checkbox"/> その他の間質性肺炎	<input type="checkbox"/> 閉塞性細気管支炎
<input type="checkbox"/> びまん性汎細気管支炎	<input type="checkbox"/> 慢性血栓性肺高血圧症
<input type="checkbox"/> e1アンチトリプシン欠損型肺気腫	<input type="checkbox"/> 悪性性線維症
<input type="checkbox"/> その他 (_____)	
血液型: _____ 型 Rh (_____)	不規則抗体 (_____)
パネルテスト <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> ± <input type="checkbox"/> 未検	
体重: _____ Kg,	身長: _____ cm, 胸囲: _____ cm
Hugh-Jones分級 _____ 度	NYHA分級 _____ 度
PaO ₂ _____ Torr,	PaCO ₂ _____ Torr, SpO ₂ _____ %
酸素吸入: <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	人工呼吸器装着: <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
ステロイドパルス治療歴: <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
肺移植検討会検討内容 (検討会名称: _____)	
肺移植実施予定施設の適応承認: <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
(肺移植実施予定施設: _____)	
連絡先: 〒 _____	
電話: _____	FAX: _____
検討会実施年月日: _____ 年 _____ 月 _____ 日	
術式: <input type="checkbox"/> 片肺 (<input type="checkbox"/> 右肺, <input type="checkbox"/> 左肺, <input type="checkbox"/> 右肺または左肺), <input type="checkbox"/> 両側片肺	
術式選択理由: _____	
肺・心臓移植関連学会協議会事務局記載欄	
患者登録番号: _____	登録日時: _____ 年 _____ 月 _____ 日 _____ 時 _____ 分
患者居住都道府県: (_____)	
肺移植実施施設: _____	
患者氏名: _____ 年齢: _____ 歳 性別: <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	
血液型: <input type="checkbox"/> A, <input type="checkbox"/> B, <input type="checkbox"/> O, <input type="checkbox"/> AB, Rh <input type="checkbox"/> +, <input type="checkbox"/> -	
体重: _____ Kg,	身長: _____ cm
術式: <input type="checkbox"/> 片肺 (<input type="checkbox"/> 右肺, <input type="checkbox"/> 左肺, <input type="checkbox"/> 右肺または左肺), <input type="checkbox"/> 両側片肺	

する。発生原因は虚血や再灌流障害や肺の除神経の影響も受けている。この病態は通常は術後1週間程度で回復する。実験的に1期の両側肺移植における術後の生存期間をみると、自家肺移植では早期死は術後10日以内にみられ、その時期を超えると長期生存するが、同種肺移植では術後5日以内に死亡するものが多く、その時期を過ぎると術後20日前後から拒絶反応により死亡するのがみられた¹²⁾(図2)。1期の両側自家移植肺を組織学的に観察すると、移植肺肺胞壁のヒアリン化や血管内の血栓形成や内皮への白血球の集積所見などがみられ、これらは虚血と再灌流障害を示すものである。一方、ラット肺移植において除神経の観点から検討すると、肺水腫は移植直後に最も発生しやすく、術後48時間ではこの傾向は消失していることが観察され、移植直後には肺血管は攣縮しており、移植後24時間ではこの傾向が最大に達することが判った¹³⁾。α遮断薬が血管攣縮解除に有効に作用することから、α-adrenergic receptorが移植後早期の肺動脈圧上昇と肺水腫の発生に関与していることが明らかである。肺移植後の患者管理にα-遮断薬が有用であると考えられる。

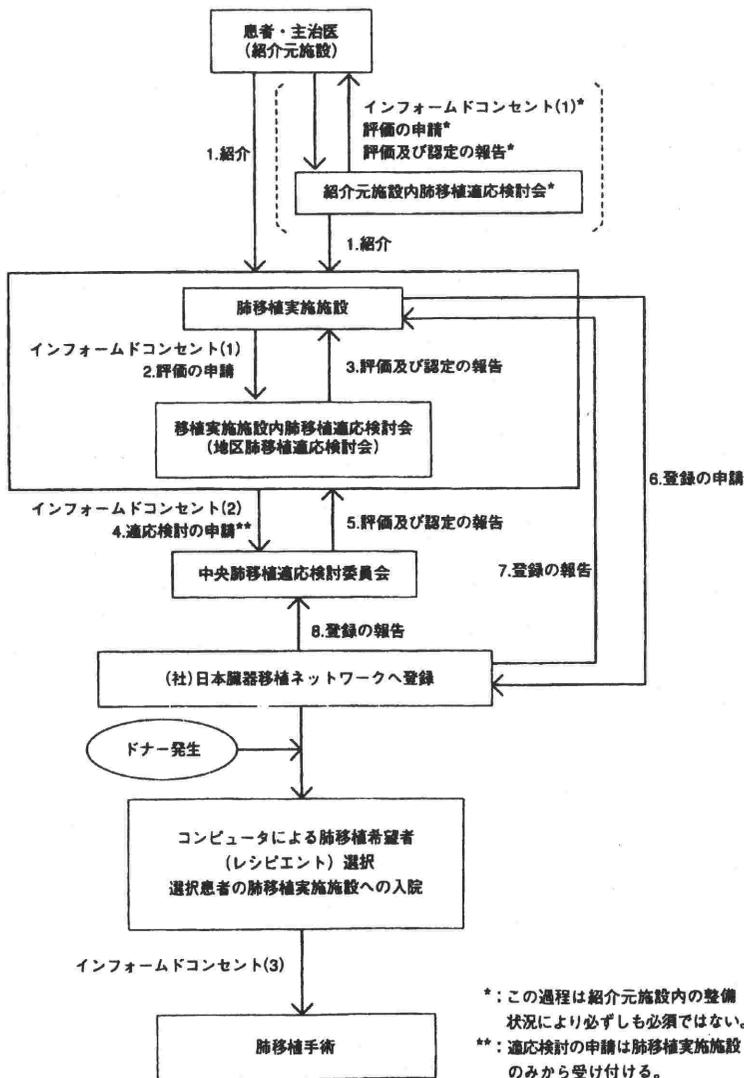


図1 肺移植希望者登録までの手順を示す。(文献⁹⁾より引用)

肺移植では除神経によって咳嗽反射などの反射機構が消失する。このことは気道内分泌物排出障害をもたらし、感染を惹起しやすくする。肺除神経は、反射機構の消失にとどまらず、肺循環調節にも影響している。両側自家肺移植イヌに対して、血液あるいは代用血漿を右心房内に急速に負荷すると心拍出量は、対照イヌと同様に増加するが、肺動脈圧は対照イヌと異なり直線的に上昇する(図3)。これは移植によって肺血管の進展性に変化が生じたことを示している。

心肺除神経モデルを作成して、容量負荷および

脱血負荷を行うと、血中 natriureic peptide (ANP) は対照群、心肺除神経群とも同様に、脱血負荷では低下し、容量負荷では上昇するが、arginin vasopressin (ADH) は脱血負荷では対照群と比較すると、心肺除神経群で上昇が抑制された¹⁴⁾。これらの成績は、心肺除神経が体液調節機構に影響を及ぼしていることを示している。

肺除神経は呼吸に対しても影響する。肺移植によって Hering-Breuer 反射は欠落し、移植後6.5カ月までは回復しないことを観察している¹⁵⁾。また、片肺自家移植モデルの肺動脈内に、迷走神経

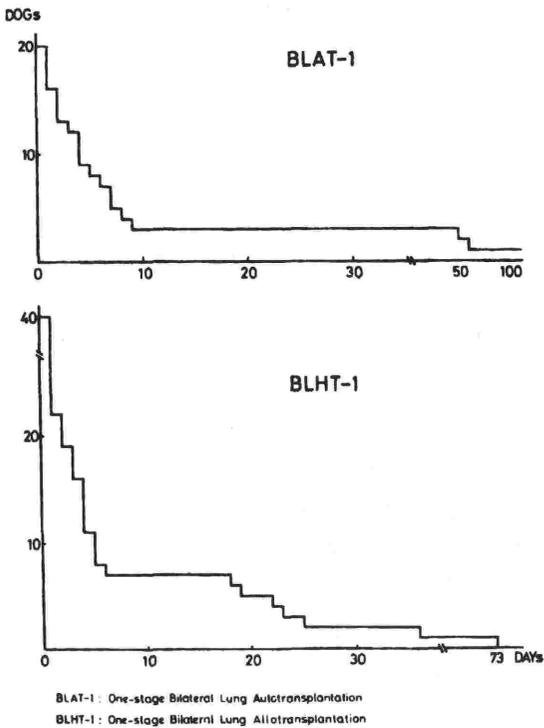


図2 一期的両側自家肺移植 (BLAT-1) および一期的両側同種肺移植 (BLHT-1) における術後生存曲線を示す。(文献¹²より引用)

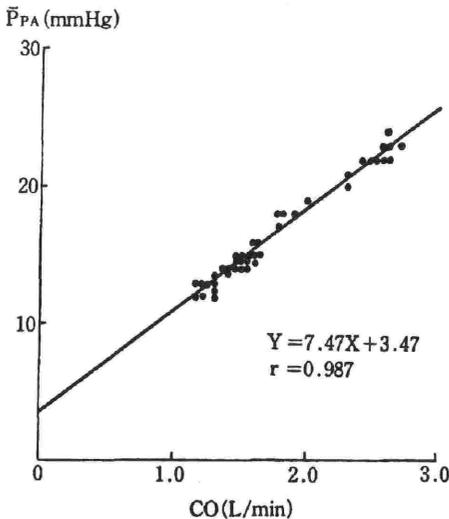


図3 一期的両側自家肺移植イヌにおける右心房内血液注入試験時の心拍出量 (CO) と平均肺動脈圧 (PPA) の関係を示す。(文献¹²より引用)

c-fiber receptor の刺激薬である Capsaicin を one-shot で注入する実験では, pulmonary chemo-reflex 現象は移植後5年以上経過しても消失したままであった¹⁶⁾。一方では, イヌ片肺自家移植における頸部迷走神経の電機刺激実験から移植後20ヶ月で反射遠心路が回復していたという報告がある¹⁷⁾。

2) 拒絶反応

免疫抑制法の進歩に伴い, 肺移植における拒絶反応抑制の課題はかつてよりも少なくなっているように見える。しかしながら, 肺移植においては移植肺の気管支吻合部の創傷治癒が拒絶反応の発生と密接に関係していることや¹⁸⁾, 移植肺の易感染性などの観点からも, トランス誘導法や急性拒絶反応の正確な早期診断法の開発は, 移植成績向上をはかるために現在でもきわめて重要である。

肺移植モデルの末梢血と, 移植肺抽出液中のリンパ球の PHA などの, レクチン類に対する反応と自然芽球化反応をみると, 拒絶反応の発生とともに, 末梢血には PHA で芽球化するリンパ球が減少し, 肺内には逆にそれらが集積するのが観察され, また, その時期には, 末梢血リンパ球の自

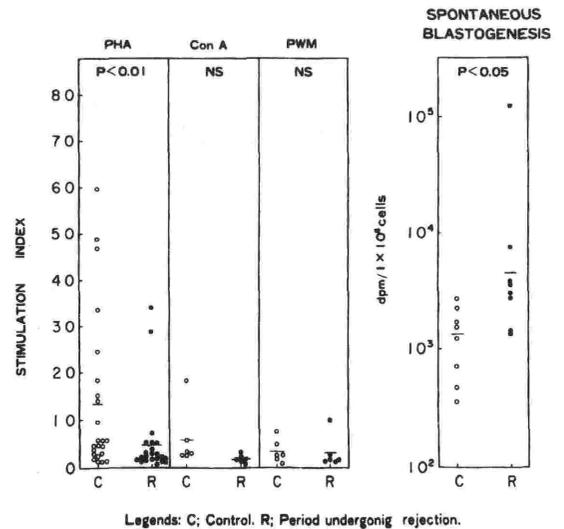


図4 肺移植免疫抑制群 (イヌ) の拒絶反応発生時の末梢血中リンパ球機能の変化を示す。拒絶反応時にはリンパ球の PHA に対する反応性の低下と自然芽球化反応の増加が見られる。(文献¹⁹より引用)

然芽球化の値が増加する¹⁹⁾(図4).その後のラットを用いた肺移植モデルでは,拒絶反応の発生に伴って,末梢血及び気管支肺法洗浄液(BALF)中のリンパ球の芽球化反応値が上昇し,同時にhelper T/non-helper T比が低下してくることが観察された²⁰⁾.臨床における拒絶反応の診断にはTBLBや移植肺生検などの組織学的検査が用いられているが,レシピエントへの侵襲が少ない方法の開発は是非必要である.

3) 肺保存

肺移植臨床においてはドナー肺の慢性的な供給不足が問題となっている.脳死ドナーが発生した場合には肺を保存して移送しなければならない.しかしながら現在臨床的には,肺保存は6時間程度が可能とされているにすぎない²¹⁾.そのため長時間の安全な肺保存法の確立は最も重要な課題のひとつである.単純浸漬保存法は,ドナーから心肺標本として摘出後,4℃前後の保存液に浸したまま肺を再膨張させながら,肺動脈から保存液を注入して肺内の血液を洗い出し,そのまま低温で保存するものである.肺の単純浸漬保存では従来,他臓器にけると同様に電解質組成が細胞内類似の組成液を用いることが必要であるとされてきたが,われわれは,保存液を細胞外組成液としたリン酸緩衝液とし,それに低分子デキストラン2%とグルコース1%を加えたEP4液を開発した.これによってイヌでは96時間の肺保存が可能であった²²⁾.本溶液と細胞外液組成液であるEuro-Collins液に対する肺胞上皮細胞における水分移送機能の面からの比較においてもその優秀性が証明された^{23,24)}.

今日臨床では,移植すべき肺は脳死下のheart-beating donorから得られているが,donor不足を考えると,脳死下の心停止donorから得られた肺が移植可能か否かを検討することは意義がある.著者らは最近脳死後心停止したサルから摘出したドナー肺が移植可能なこと,さらに24時間保存後の移植も可能であることを報告した^{25,26)}.

肺移植の将来展望

肺移植実施に関して世界と我が国の現状と医学的課題について述べた.

臓器移植法施行以来2年余りが経過し,肺移植を実施するための条件が整ってきている.肺移植

は近い将来実現することは間違いない.一方移植をより安全におこなうために長時間肺保存,術後早期の肺水腫対策,急性拒絶反応早期診断法,慢性拒絶反応防止対策などが解決すべき重要課題として残されており,今後もさらなる基礎的研究が必要である.

文 献

- 1) Demikov VP: Experimental transplantation of vital organs. Cosultans Bureau Enterprises, New York, 1962.
- 2) Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr., et al: Lung transplantation in man: report of the initial case. JAMA 186: 1065-1074, 1963
- 3) Derom F, Barbier F, Ringoir S, et al: Ten-month survival after lung homotransplantation in man. J Thorac Cardiovasc Surg 61: 835-846, 1971
- 4) Toronto Lung Transplant Group: Unilateral transplantation for pulmonary fibrosis. New Eng J Med 314: 1140-1145, 1986
- 5) Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al: The registry of the international society for heart and lung transplantation: sixteenth official report-1999. J Heart Lung Transplant 18: 611-626, 1999
- 6) 日本胸部外科学会臓器移植特別委員会編: 心臓移植・肺移植—技術評価と生命倫理に関する総括レポート, 金芳堂, 京都, 1991
- 7) 日本呼吸器外科学会移植特別委員会: 肺移植に関する日本呼吸器外科学会特別委員会の見解, 日呼外会誌 5: 1-5, 1991
- 8) 厚生省保健医療局臓器移植法研究会監修: 臓器の移植に関係する法律関係法令通知集. 中央法規出版, 東京, 1998, pp. 36-54
- 9) 肺・心肺移植関連学会協議会, 日本呼吸器学会肺移植検討委員会: 肺移植登録のお知らせ. 呼吸器学会誌 36: (巻末), 1998
- 10) 清水信義: 国内初の両側生体部分肺移植. 呼吸器外科学会誌 13: 289, 1999
- 11) Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al: The registry of the international society for heart and lung transplantation: fifteenth official report-1998. J Heart Lung Transplant 17: 656-668, 1998
- 12) 藤村重文, 近藤 丘, 蘇原泰則ら: 両側肺移植に関する研究—とくに移植後の生理学的変化を中心として. 日胸疾会誌 15: 704-712, 1977
- 13) 堀越 章: 自律神経作動薬の効果からみた肺移植後早期の肺水腫発生因に関する研究. 加齢研誌 47: 31-41, 1995
- 14) Shiraishi Y, Fujimura S, Handa M, et al: Vasopressin and atrial natriuretic peptide release in cardiopulmonary denervated dogs. Am J Physiol 258: 704-710, 1990
- 15) Fujimura S, Parmley WW, Tomoda H, et al: Hemodynamic alterations after staged and simultaneous bilateral lung transplantation in dogs. Follow-up studies. J Thorac Cardiovasc Surg 63: 937-944, 1972

- 16) 藤村重文, 岡部 健, 近藤 丘ら: 自家肺移植犬における肺動脈内 capsaicin 注入に対する pulmonary chemoreflex. 医学のあゆみ 135: 415-416, 1985
- 17) 佐々木寛: 自家肺移植後における肺内迷走神経再生および副交感神経節機能に関する研究. 加齢研誌 45: 149-161, 1994
- 18) Fujimura S, Kondo T, Handa M, et al: Histologic assessment of bronchial anastomotic healing in canine lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 94: 323-330, 1987
- 19) Fujimura S, Kondo T, Yamauti A, et al: Rejection monitoring by lymphocyte blastogenesis assay in canine lung transplantation. Tohoku j Exp Med 142: 321-335, 1984
- 20) 斉藤 亮: 肺移植における拒絶反応の早期診断に関する研究. ラット肺移植における末梢血および気管支肺胞洗浄液の検索. 抗研誌 39: 295-305, 1987
- 21) Eagan TM, Kaiser LR, Cooper JD: Lung transplantation. In: Wells SA Jr. ed, Current problems in surgery (Vol.26, No.10), Chicago, Year Book Publishers, Inc., 1989: pp.631-751
- 22) Handa M, Fujimura S, Kondo T, et al: A study of preservation solution for 48-and 96-hour simple hypothermic storage of canine lung transplant. Tohoku J Exp Med 159: 205-214, 1989
- 23) Fujimura S, Kondo T, Handa M, et al: Development of low potassium solution (EP4 solution) for long-term preservation of a lung transplant: evaluation in primate and murine lung transplant model. Art Organs 20: 1137-1144, 1996
- 24) Sugita M, Suzuki S, Fujimura S, et al: Effects of flushing temperature and preservation solution on alveolar fluid clearance in the preserved rat lungs. Tranpl Proc 29: 1354-1356, 1997
- 25) Shimada K, Kondo T, Handa M, et al: The possibility of lung transplantation from non-heart-beating donors: experimental study in a canine model. Transpl Proc 26: 880-881, 1994
- 26) 広瀬正秀, 近藤 丘, 佐渡 哲ら: 脳死後心停止ドナー24時間肺保存-サル一期的両側肺移植モデルによる検討-。移植 32: 293, 1997