

The 1st Lung Transplantation from Brain Dead Donor at Fukuoka University Hospital

Takeshi SHIRAIISHI¹⁾, Masafumi HIRATSUKA¹⁾, Mitsuteru MUNAKATA¹⁾,
Satoshi MAKIHATA¹⁾, Jun YANAGISAWA¹⁾, Yasuteru YOSHINAGA¹⁾,
Satoshi YAMAMOTO¹⁾, Akinori IWASAKI¹⁾, Yasushi YAMAUCHI²⁾,
Kouji MIKAMI²⁾, Tomoaki NORITOMI²⁾, Yu-ichi YAMASHITA²⁾,
Takashige KURAKI³⁾, Kentaro WATANABE³⁾, Hideto SAKOH⁴⁾,
Hiroaki NISHIKAWA⁴⁾, Keijiro SAKU⁴⁾, Yasushi TAKAMATSU⁵⁾,
Shin-ichi WAKAMATSU⁵⁾, Kazuo TAMURA⁵⁾, Masanobu YASUMOTO⁶⁾,
Takamitsu HAMADA⁶⁾, Shigenori IWAKIRI⁶⁾, Kazuo HIGA⁶⁾,
Mami SAKAMOTO⁷⁾, Noritsugu MORISHIGE⁸⁾, Hidehiko IWAHASHI⁸⁾,
Tadashi TASHIRO⁸⁾, Masaki KUBOTA⁹⁾, Takao IWASAKI⁹⁾,
Kazuki NABESHIMA¹⁰⁾, Manami TAKAISHI¹¹⁾ and Takayuki SHIRAKUSA¹⁾

¹⁾ Lung Transplantation Service at the Department of Thoracic, Endocrine and Pediatric Surgery

²⁾ Department of Gastroenterological Surgery

³⁾ Department of Respiratory Medicine

⁴⁾ Department of Cardiology

⁵⁾ First Department of Internal Medicine

⁶⁾ Department of Anesthesiology

⁷⁾ Fukuoka University Hospital Nursing Service

⁸⁾ Department of Cardiovascular Surgery

⁹⁾ Department of Rehabilitation

¹⁰⁾ Department of Surgical Pathology

¹¹⁾ Fukuoka University Hospital Transplant Coordinator, Fukuoka University School of Medicine and Hospital, Fukuoka, Japan

Abstract : On July 1st 2005, the lung transplantation service at Fukuoka University Hospital was officially authorized to perform clinical lung transplantations from brain dead donors and therefore started to gather possible transplant candidates for the Japan Organ Transplant Network (JOTNW) waiting list. On October 28th 2006 a lung graft from a brain dead donor in Fukushima prefecture was identified which suitably matched one of the Fukuoka candidates and therefore a left lung transplantation was performed immediately after the long range transport of the lung graft from the donor hospital. After the transplantation operation was performed, the postoperative course was uneventful and the recipient was discharged from hospital 60-days after surgery. The patient required continuous high dose oxygen inhalation 24 hours a day before transplant, however, he became free from oxygen support by 30 days after surgery. The postoperative performance status of the recipient had shown a dramatic improvement at the time of discharge. He is now preparing to make a full return to his previous work and social life.

Key words : Lung transplantation, Brain dead donor, Bronchiolitis obliterans, GVHD, PBST

福岡大学における第一例目の脳死肺移植

白石 武史 ¹⁾	平塚 昌文 ¹⁾	宗像 光輝 ¹⁾
巻幡 聰 ¹⁾	柳沢 純 ¹⁾	吉永 康熙 ¹⁾
山本 聡 ¹⁾	岩崎 昭憲 ¹⁾	山内 靖 ²⁾
三上 公治 ²⁾	乗富 智明 ²⁾	山下 裕一 ²⁾
久良木隆繁 ³⁾	渡辺憲太郎 ³⁾	佐光 英人 ⁴⁾
西川 宏明 ⁴⁾	朔 啓二郎 ⁴⁾	高松 泰 ⁵⁾
若松 信一 ⁵⁾	田村 和夫 ⁵⁾	安元 正信 ⁶⁾
濱田 孝光 ⁶⁾	岩切 重憲 ⁶⁾	比嘉 和夫 ⁶⁾
坂本 真美 ⁷⁾	森重 徳継 ⁸⁾	岩橋 英彦 ⁸⁾
田代 忠 ⁸⁾	久保田正樹 ⁹⁾	岩崎 敬雄 ⁹⁾
鍋島 一樹 ¹⁰⁾	高石真奈美 ¹¹⁾	白日 高歩 ¹⁾

- 1) 福岡大学医学部外科学教室 呼吸器・乳腺内分泌・小児外科部門 肺移植チーム
- 2) 福岡大学医学部外科学教室 消化器外科部門肝移植チーム
- 3) 福岡大学病院呼吸器科
- 4) 福岡大学病院循環器科
- 5) 福岡大学病院血液糖尿病科
- 6) 福岡大学病院麻酔科・SICU
- 7) 福岡大学病院手術室看護部
- 8) 福岡大学医学部心臓血管外科
- 9) 福岡大学医学部リハビリテーション部
- 10) 福岡大学病院病理部
- 11) 福岡大学病院看護部臓器移植コーディネーター

要旨：福岡大学病院は2005年6月に心肺移植関連学会協議会により脳死肺移植の実施設認定を受けた。同年7月より九州一円より希望患者を受け入れ、厳重な評価の後に患者登録を行ってきたが、2006年10月28日に福島県で発生した脳死臓器提供者の肺が福岡大学病院より登録した待機患者と適合することが明らかとなり、同日中に脳死左肺移植手術を実施した。術後は極めて安定して推移し、患者は術後60日目に自宅への退院を果たした。術前は毎分5Lの酸素吸入を要し移動には電動車いすを必要とする状態であったが、退院時は酸素を必要とせず独歩での退院であった。この患者は現在、復職を含めた社会復帰の為に外来でリハビリテーションを実施中である。

索引用語：肺移植，脳死肺移植，造血幹細胞移植，閉塞性細気管支炎，移植片対宿主病

はじめに

わが国における脳死臓器移植は諸外国に遅れること10数年、1997年の「臓器移植法」制定を以って開始された。当初は心肺移植関連学会協議会による審査を受け、これを認められた4大学すなわち東北大学・大阪大学・京都大学・岡山大学の医学部附属病院のみが実施施設として認定された。脳死移植臓器は日本臓器移植ネットワーク (Japan Organ Transplant Network: JOTNW) による脳死判定やマッチング (提供臓器と移植を受ける人 [レシipient] との適合性評価) 等に関する厳格な管

理の下でこれら認定施設のみ臓器が配分される為、認定施設以外では脳死臓器移植を実施することは不可能である。これら施設における初期の安定した肺移植成績により2005年6月には認定施設が拡大されることとなり、福岡大学は厳重な審査の結果脳死肺移植実施施設として追加認定を受けた。これにより福岡大学病院は九州地方における肺移植施設として移植希望患者を九州一円より受け入れ、厳重な検査評価の後に移植適応基準を満たす患者の JOTNW への登録を開始した。

2006年10月28日未明に福島県で発生した脳死臓器提供者の肺が福岡大学病院より登録した一人の待機患者と適合することが明らかとなり、同日中に福岡大学第一例目

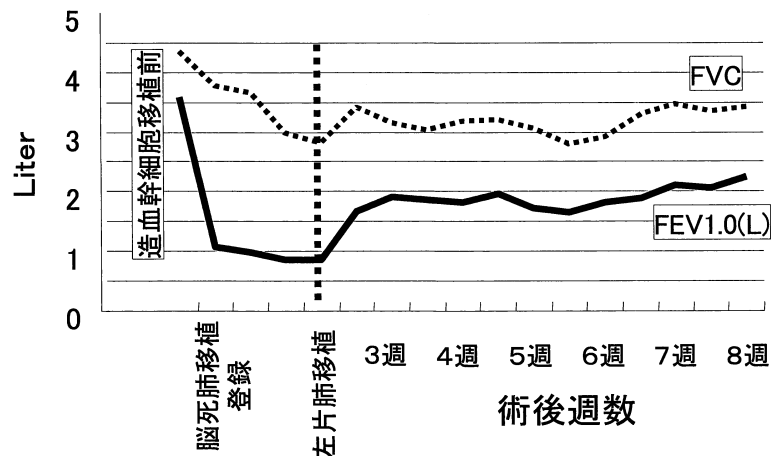


図-1 術前および術後肺機能の推移
FEV1.0：一秒量 FVC：努力肺活量

の脳死左肺移植手術が実施された。本報告は福岡大学病院における臓器移植関連各科の総力を挙げて取り組み、成功裏に終わったこの脳死肺移植症例の治療経緯である。

症 例

肺移植適応の理由に関する病歴

移植時32歳の男性。28歳時に原因不明の汎血球減少症および脾腫を来し、脾原発悪性リンパ腫を疑われ脾摘出術を施行。悪性リンパ腫(T cell type)と診断された。29歳時にリンパ腫の骨髄浸潤が確認され THP-COP 療法(プレドニン・エンドキサン・オンコピン・ピノルビン)を開始された。その後、DOP 療法(オンコピン・ペプロマイシン・デカドロン)、CHASE 療法(エトボシド・シタラピン・シクロフォスファミド・デキサメタゾン)を施行されたが病勢のコントロールに至らず、30歳時に HLA 適合の実姉から造血幹細胞移植を受けた。移植後の急性期には消化管・皮膚に GVHD (Graft versus Host Disease) を来したものの造血幹細胞移植後27日目の骨髄穿刺では正常造血の回復が認められ染色体検査では98%が XX シグナルを示しドナー幹細胞の生着が確認された。その後患者は完全寛解状態に入り外来通院を続けていたが、31歳時(造血幹細胞移植後11カ月目)に急激な呼吸困難感・頸部および縦隔気腫を来し救急搬送された。肺に対する GVHD としての閉塞性細気管支炎の発症と考えステロイドパルス療法が施行され、症状はやや改善したものの呼吸困難は持続し呼吸機能検査上、FVC = 3.53L (74%)、FEV1.0 = 1.31L (31%) の高度閉塞性呼吸障害を示した。その後閉塞性細気管支炎の進行抑制の為にタクロリムスによる免疫抑制療法が

加わったにもかかわらず呼吸機能の低下は制御できず、閉塞性細気管支炎発症の1カ月後には FEV1.0 = 1.07L (26%) に至り在宅酸素療法が開始された。呼吸不全の進行の状況を図-1 に示す。

肺移植適応評価

本症例は福岡大学肺移植検討会(福岡大学外科・呼吸器科・血液糖尿病科)で肺移植の適応ありと判定され、この後に中央肺移植検討会にデータを送付し公的な審査を受けた後、2006年1月23日に正式に脳死肺移植待機患者として認められた。患者はこの後、福岡大学病院において血液内科・呼吸器科・外科による注意深い外来観察を受けながら脳死臓器提供を待った。

移植実施決定まで

2006年10月28日(待機期間278日目)、午前02時21分、JOTNW より福岡大学肺移植チーム宛に脳死肺提供の第一報があった。福島県いわき市の30歳男性からの提供であり、医学的理由で右肺は移植に耐えられないが左肺のみであれば移植可能である、また適合条件を満たした待機患者が他の肺移植実施施設にも在り福岡大学の候補者はその時点で第3候補であるという内容であった。肺移植チームは急ぎ病院へ集合し、あらかじめ定められたマニュアルに沿い準備を開始した。午前02時33分に受けた第2報では他の施設の待機患者が2名とも医学的理由で移植を断念したため福岡大学の適合患者が第1候補に上がったということであった。

JOTNW への最終的な意思確認の発信は午前03時40分に行った。福岡大学外科肺移植チームおよび肝移植チームの4名からなる臓器摘出チームは福岡空港発羽田行き初発便で摘出病院へ向け出発し、レシピエントチー

ムは院内に残り移植手術の準備を開始した。

ドナーチーム

ドナーチームは手術機材、臓器保存液、冷却用スラッシュアイス、手術用消耗品等の大量の機材を持参して摘出病院に向かい、現地で心臓・肝臓・腎臓・脾のチームと摘出手順に関する打ち合わせをした後、左肺グラフトを摘出した。大動脈遮断時刻は15時36分であった。帰路は二組に分かれ臓器搬送グループは福島県警察車両先導のタクシーで福島空港へ向かい、福島空港からはチャーター機（プロペラ機）で福岡空港へ帰着した。ドナーチームの別の組はドナーの御遺体の縫合およびお見送りの為福島に残留し、翌日帰福した。

レシピエントチーム

学内に残ったレシピエントチームは移植準備を開始し、麻酔科・心臓血管外科・手術部・呼吸器科等の関連各科と術中術後に詳細な打ち合わせを繰り返した。福岡大学へのドナー肺到着が20時30分頃の予測である旨の連絡を受け、レシピエント手術開始を18時30分とした。ドナーチーム・レシピエントチームの作業時系列を図-2に示す。

左片肺移植手術（図-3a, b）

レシピエント手術はドナー班から寄せられる逐次の情報に従い、移植臓器の虚血時間を最小限に止めかつレシピエントの麻酔時間が可及的に短くなるよう配慮しながら行われた。左肺門を剥離し肺動静脈および気管支を分離して肺切除が可能状態とした段階でドナー肺の到着を待ち、到着後直ちに移植を行った。気管支・肺静脈・肺動脈の順に吻合し、気管支は4-0 PDS系により膜様部は連続、軟骨部は結節縫合で吻合し、肺静脈および肺動脈は5-0 Prolene系で2点吊り上げによる連続縫合で吻合した。移植操作中の体外循環は、必要に応じて大腿動静脈送脱血によるPCPS (Percutaneous Cardiopulmonary Support) で行う予定とし心臓外科チームには術中待機を依頼したが、患者は移植手術中分離肺換気による右肺単独換気で十分な酸素化能および心機能を示し、実際には補助体外循環は必要なかった。吻合終了後、左房からエア抜きを行いながら血行遮断を解除し、同時に麻酔科に再換気開始および肺血管抵抗減弱の為に一酸化窒素 (15ppm)、プロスタグランディンの持続投与開始を依頼した。移植肺は良好に換気を開始し、虚血再還流障害に伴う肺浮腫を来たことなく順調に機能した。ドナー大動脈遮断から移植終了後の血行遮断解除に至る総虚血時間は7時間16分、移植開始から血行遮断解除までの温阻血時間は1時間31分であった(図-2)。

術後経過

患者は高度気腫性肺疾患であり、正常に近いコンプライアンスを持った移植肺と病的に上昇したコンプライアンスを持った自己肺(右)を個別に有効換気させる為、術後早期は分離肺換気チューブを挿入した状態で2台の人工呼吸器を用い左右肺別換気を行った。循環動態は術後早期より安定しており、術翌日より免疫抑制剤としてタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、ステロイドを使用した。術後4日目に人工呼吸器から離脱し気管チューブを抜管した。術後7日目と14日目に強い全身倦怠感とレントゲン上移植肺の透過性低下および軽度の発熱を認め急性拒絶反応と診断したが、ステロイドパルス療法でいずれも問題なく改善した。感染に関しては術後7日目の喀痰培養より緑膿菌およびメチシリン耐性ブドウ球菌の発育を認めたが、感染症状を伴わなかった為抗生物質の投与は行わず経過を観察した。リハビリテーションは気管チューブ抜管直後より呼吸訓練およびベッド上での筋力トレーニングを開始し、14日目には病棟内歩行を出来るまでに改善した。拒絶反応の病理学的検索は2度目の急性拒絶反応の治療が終了した直後の18日目と53日目に気管支鏡肺生検により施行したがいずれも拒絶反応を全く認めないA-0判定であった。酸素投与は術後1カ月の時点で完全にOffとした。呼吸機能は漸次改善し、移植3カ月前には0.85L(20%)まで低下していた一秒量(率)は移植後2カ月目で2.26L(54%)まで改善した(図-1)。これに伴い運動能も極めて向上し、移植直前は5L酸素を吸入してもなお移動は電動車いすを必要とし、着衣や簡単な日常動作でも強い呼吸困難を伴うHugh-Jones度であったのが、術後2カ月目には酸素吸入を必要とせず充分な自力歩行および日常生活での自立が可能となった(Hugh-Jones度)。患者は就職を含めた日常生活への復帰に強い意欲を見せながら術後60日目に酸素吸入なしの独歩で退院した。

考 察

臨床肺移植の現実的な成功例は移植後10カ月の生存を果たした1971年のDeromの報告と思われる¹⁾。しかし適切な免疫抑制療法が未開発であったことに加え高率に発生した気管支吻合部関連の合併症のため、その後多くの研究者は肺移植そのものに否定的であった。しかしトロント総合病院のCooperらがシクロスポリンが使用可能となった1980年代初めに拘束性肺疾患に対する片肺移植から開始した肺移植プログラムを次々と成功させ、実施件数は瞬く間に上昇した²⁾⁻⁵⁾。1993年には全世界での年間実施例が1000件を超える状況となり、終末期呼吸不

レシピエントチーム	時刻	ドナーチーム
02:21 JOTより臓器提供に関する第一報 02:40 候補患者へインフォームドコンセント開始 03:40 JOTへ移植実施意思を最終返答	02:00	人員確保・持参機材チェック・保存液梱包・JOT事務局と臓器提供病院までの行程チェック・交通機関への座席確保
04:00 患者入院	04:00	05:30 タクシー2台で福岡大学病院を出発
	06:00	07:05 福岡空港発羽田行き定期便搭乗
08:30 移植の最終意思確認(患者および家族)	08:00	08:40 羽田空港着→タクシーへ乗り換え
09:00 第一回目術前カンファレンス 移植へむけての概要説明(外科・麻酔科・心臓血管外科・体外循環技師・手術部)	09:00	
10:15 病院事務カンファレンス(情報公開・情報保護・緊急車両供出に関して)	10:00	10:00 上野駅よりJRへ乗り換え
11:30 先着した東北大学チームより移植予定肺の状況報告「レントゲンおよび気管支鏡所見上、左肺は移植可能と思われる」	12:00	12:06 いわき駅着→タクシーへ乗り換え 12:20 臓器提供先病院着 13:00 他の臓器チームと摘出ミーティング
13:15 第二回目術前カンファレンス 体外循環方針の確認(外科・麻酔科・心臓血管外科・体外循環技師・手術部)	14:00	14:20 ドナー執刀開始
15:00 第三回目術前カンファレンス 手術手順に関する最終決定説明(外科・手術部) 16:00 レシピエント手術室搬入	16:00	15:36 ドナー大動脈遮断 15:56 ドナー肺摘出 16:35 摘出病院発・福島県警により福島空港へ 17:45 チャーター機で福島空港離陸
18:36 レシピエント手術開始 19:00 肺門剥離操作終了 (ドナー到着待ちの為手術操作休止)	18:00	
20:53 左肺全摘完了・移植開始	20:00	20:30 福岡空港到着 20:50 福岡大学病院へ到着
22:52 移植肺へ血流再開(虚血時間 07:16)	22:00	
23:59 手術終了	24:00	
25:03 ICU入室		

図-2 脳死肺移植実施に至る手順



図-3 a 手術写真
吻合準備中(血管トリミング)の左肺グラフト



図-3 b 移植手術場面

全に対する有力な治療手段の一つとして定着した。一方わが国では脳死臓器移植そのものの開始が諸外国より遅れ、1997年の臓器移植法制定を持ってこれが開始された。開始当初は制限された指定施設(東北大学・京都大学・大阪大学・岡山大学)のみが脳死肺移植の実施を認められ、これら施設を通じて臓器待機登録を行った患者のみが JOTNW より脳死臓器の提供を受けられるシステムであった。わが国における実際の肺移植は1998年岡

山大学における生体両側下葉移植として開始され、脳死肺移植の第一例目は2000年3月に実施された。このときドナー肺は左右に分離され大阪大学と東北大学へ送られそれぞれ片肺移植として別個の患者に移植された⁶⁾⁻⁸⁾。

わが国における肺移植はその後伸び悩む脳死臓器提供数に苦慮しつつも生体肺移植をオプションに加えることにより順調に発展し、先行諸外国と比肩する長期生存率を達成している(図-4)。次第に日本全国に肺移植に対

日本の肺移植生存率 (n = 87)

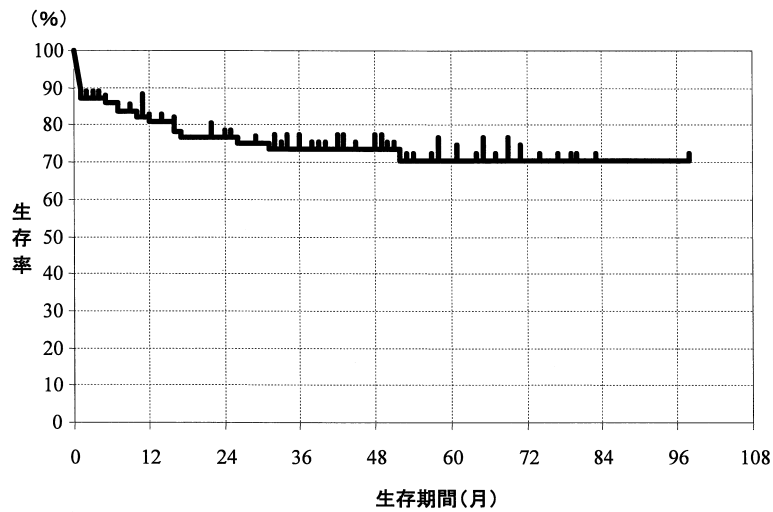


図-4 a わが国の肺移植成績
全移植成績
1Y : 80.9% , 2Y : 76.6% , 3Y : 73.5% , 4Y : 73.5% , 5Y : 70.5%

日本の肺移植生存率
脳死肺移植 (n = 30) vs 生体肺移植 (n = 57)

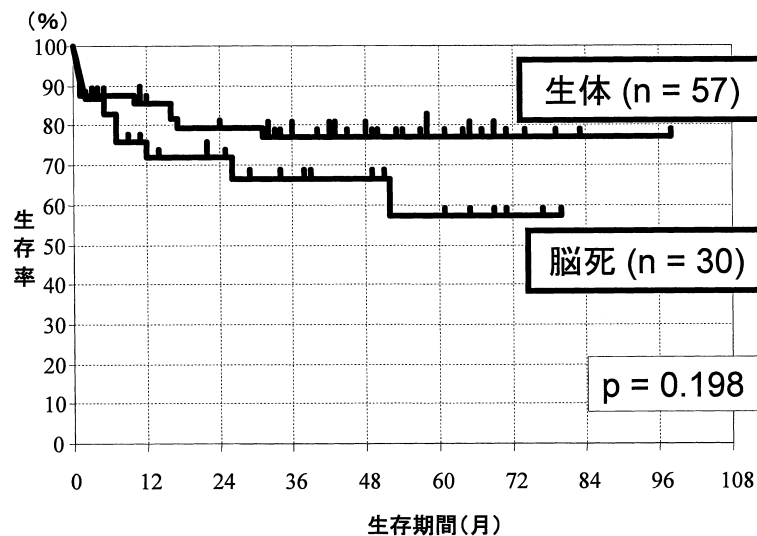


図-4 b 脳死肺移植・生体肺移植別成績
日本の生体肺移植 (n = 57) vs 脳死肺移植 (n = 30), 生体肺移植の5年生存率は77.1%, 脳死肺移植の5年生存率は57.2%

する需要が高まり、先行4施設のみでは地域的偏りが著しい状況となった為、2005年に新規実施施設として福岡大学・獨協大学・千葉大学・長崎大学が指定された。

今回我々が経験した移植は臓器移植法に基づくわが国48件目の脳死臓器提供によるものであり、脳死肺移植としては29例目となる。また第2次認定を受けた4施設中

唯一の実施例であり、もちろん九州で初の脳死肺移植である。本症例はGVHDによる閉塞性細気管支炎を原因とする呼吸不全であり、肺移植適応疾患としては比較的稀なグループに属す。この疾患群に肺移植を適応する場合、現疾患の治癒（寛解）の程度が最も重要な要素の一つであるが、本症例の病理像はLow-grade non-Hodg-

kin Lymphoma であり，同種幹細胞移植が生着した場合 GVL (Graft versus Leukemia) 反応による完全寛解が得られる確率が極めて高いと考えられている．閉塞性細気管支炎は進行性かつ免疫抑制療法が加わったにもかかわらず制御が困難であり，発症よりまもなく呼吸不全症状は重篤 (Hugh-Jones 度) な状況に陥った．呼吸不全の進行が予後を規定する可能性が非常に高く推定予後は2年に満たないものと考え，我々は関連の呼吸器内科・血液内科と協議の結果，Lung Transplantation International Guideline に沿ってこの症例を肺移植適応と考えた⁹⁾．更にこれを学外肺移植適応判定委員会のひとつである近畿肺移植検討会 (大阪大学・京都大学・近畿中央病院を主体とした関西地方の肺移植適応判定委員会) に提出し第3者判定として同様の意見をえた後に中央肺移植検討会 (肺移植の適応を最終的に判定する中央委員会) に提出した．中央判定委員会でも肺移植の適応と判定され，この結果2006年1月23日に本症例は左右いずれかあるいは両肺の肺移植適応患者として JOTNW に登録された．患者はこの後，福岡大学病院において血液内科・呼吸器科・外科により注意深い外来観察を受けながら脳死臓器提供を待った．

待機期間278日目．日本の臓器移植システムでは移植を受けた患者の平均待機日数が809日，待機中死亡率が36.6%である現実を考えると，今回のケースは極めて幸運に恵まれたものであるといえよう．移植実施に際しては2005年以来周到に準備した肺移植システムが関連各科の積極的な協力を得られて極めて順調に稼働した．肺移植にかかわらず脳死臓器移植は広く病院を挙げた協力が不可欠であり，逆に高度先進医療機関としての実力と内部の協調性が試される課題でもある．我々は今回の移植の成功により名実共に肺 (脳死) 移植医療への参入を果たした訳であり，今後も九州における肺移植基幹施設として努力を続ける必要がある．

謝 辞

福岡大学外科教室肺移植チームは，肺移植実施に際して様々な助力を下された福岡大学病院の関連全部門に対し深くお礼申し上げます．

参 考 文 献

- 1) Derom F, Barbier F, Ringoir S, Versieck J, Rolly G, Berzsenyi G, Vermeire P, Vrints L: Ten-month survival after lung homotransplantation in man. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 61(6): 835-46, 1971.
 - 2) Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, Todd TR, Ginsberg RJ, Goldberg M, DeMajo WA: Technique of successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 93(2): 173-81, 1987.
 - 3) Cooper JD, Patterson GA, Grossman R, Maurer J: Double-lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 139(2): 303-7, 1989.
 - 4) Cooper JD: Lung transplantation for chronic obstructive lung disease. *Ann N Y Acad Sci.* 624: 209-11, 1991.
 - 5) Cooper JD, Patterson GA, Trulock EP: Results of single and bilateral lung transplantation in 131 consecutive recipients. *Washington University Lung Transplant Group. J Thorac Cardiovasc Surg.* 107(2): 460-70, 1994.
 - 6) Date H, Yamamoto H, Yamashita M, Aoe M, Kubo K, Shimizu N: One year follow-up of the first bilateral living-donor lobar lung transplantation in Japan. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 48(10): 648-51, 2000.
 - 7) 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. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 49(6): 398-403, 2001.
 - 8) Fujimura S, Kondo T: The lung transplantation has come to be done in Japan. *Kyobu Geka.* 53(12): 986-91, 2000.
 - 9) Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR: International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. Transplantation.* 66(7): 951-6, 1998.
- (平成19.2.8受付, 19.3.9受理)