

Living Donor Single Lobe Lung Transplantation for Bronchiolitis Obliterans in 4 Years Old Child

Takeshi SHIRAISHI¹⁾, Masafumi HIRATSUKA¹⁾, Mitsuteru MUNAKATA¹⁾,
Takao HIGUCHI¹⁾, Jun YANAGISAWA¹⁾, Satoshi MAKIHATA¹⁾,
Yasuteru YOSHINAGA¹⁾, Satoshi YAMAMOTO¹⁾, Akinori IWASAKI¹⁾,
Youichiro OKA¹⁾, Koushi ASABE¹⁾, Yasushi YAMAUCHI²⁾,
Kouji MIKAMI²⁾, Tomoaki NORITOMI²⁾, Yuichi YAMASHITA²⁾,
Katsunobu KAWAHARA³⁾, Kan OKABAYASHI⁴⁾, Ichiro YOSHINO⁵⁾,
Aiko SUMINOE⁶⁾, Takashige KURAKI⁷⁾, Kentaro WATANABE⁷⁾,
Yukako YOSHIKANE⁸⁾, Yuko TOMONOU⁸⁾, Shin-ichi HIROSE⁸⁾,
Hideto SAKOU⁹⁾, Hiroaki NISHIKAWA⁹⁾, Keijiro SAKU⁹⁾,
Yasushi TAKAMATSU¹⁰⁾, Kazuo TAMURA¹⁰⁾, Masanobu YASUMOTO¹¹⁾,
Takamitsu HAMADA¹¹⁾, Shigenori IWAKIRI¹¹⁾, Kazuo HIGA¹¹⁾,
Kouji OGOMORI¹²⁾, Eita TONAI¹²⁾, Ryouji NISHIMURA¹²⁾,
Mami SAKAMOTO¹³⁾, Hisako TERADA¹³⁾, Noritsugu MORISHIGE¹⁴⁾,
Hidehiko IWAHASHI¹⁴⁾, Tadashi TASHIRO¹⁴⁾, Hiroshi YASUNAGA¹⁵⁾,
Masaki KUBOTA¹⁶⁾, Takao IWASAKI¹⁶⁾, Kazuki NABESHIMA¹⁷⁾,
Manami TAKAISHI¹⁸⁾ and Takayuki SHIRAKUSA¹⁾

¹⁾ Lung Transplantation Service at the Department of Thoracic, Endocrine and Pediatric Surgery, Fukuoka University Hospital, Fukuoka, Japan

²⁾ Department of Gastroenterological Surgery, Fukuoka University Hospital

³⁾ Department of Surgery, Oita University Hospital, Oita, Japan

⁴⁾ National Fukuoka-Higashi Medical Center, Koga-city, Fukuoka, Japan

⁵⁾ Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan

⁶⁾ Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan

⁷⁾ Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Hospital

⁸⁾ Department of Pediatrics, Fukuoka University Hospital

⁹⁾ Department of Cardiology, Fukuoka University Hospital

¹⁰⁾ 1st Department of Internal Medicine, Fukuoka University Hospital

¹¹⁾ Department of Anesthesiology, Fukuoka University Hospital

¹²⁾ Department of Psychiatry, Fukuoka University Hospital

¹³⁾ Fukuoka University Hospital Nursing Service

¹⁴⁾ Department of Cardiovascular Surgery, Fukuoka University Hospital

¹⁵⁾ Department of Cardiovascular Surgery, Saint Mary Hospital, Kurume city, Fukuoka, Japan

¹⁶⁾ Department of Rehabilitation, Fukuoka University Hospital

¹⁷⁾ Department of Pathology, Fukuoka University Hospital

¹⁸⁾ Transplant Co-ordinator, Fukuoka University Hospital

Abstract: A left lower lobe lung transplantation from a living related donor was performed for a 4 y 11 m old boy with bronchiolitis obliterans. The patient received peripheral blood stem cell transplantation (PBST) from an HLA 2 mismatched donor (mother) for his juvenile myelomonocytic leukemia at 1 y 3 m of age. He developed bronchiolitis obliterans as a complication around 100 days after PBST and his respiratory condition progressively deteriorated thereafter. Finally, mechanical ventilation had to be instituted because of the onset of CO₂ nar-

cosis with an increased PaCO₂ level of up to 200 mmHg. Three weeks after mechanical ventilation was started, the patient was transferred to Fukuoka University Hospital to prepare for the possibility of undergoing a living-donor lung transplantation. The height and weight were 98 cm and 13 kg for the recipient and 159 cm and 58 kg for the donor. Transplantation was successfully performed under a partial cardiopulmonary bypass by means of a “clam-shell” bilateral thoraco-sternotomy. The patient was successfully weaned from the ventilator 10 days after surgery. A 3 dimensional CT scan taken on day 44 after transplantation indicated the lung graft volume to be 427 ml in comparison to 906 ml before transplantation. This finding may suggest that an oversized lung graft can work adequately in spite of severe compression resulting in the graft size being compressed to only 47% of its original size. The patient recovered uneventfully and returned home on his 53 rd day after transplantation. To our knowledge, this is the youngest recipient of a living related lobar transplantation ever reported.

Key words : Lung transplantation, Living related donor, Bronchiolitis obliterans, GVHD, Pediatric Transplantation

福岡大学における第一例目の生体肺移植

4歳幼児に対する生体一肺葉移植

白石 武史 ¹⁾	平塚 昌文 ¹⁾	宗像 光輝 ¹⁾
樋口 隆男 ¹⁾	柳澤 純 ¹⁾	巻幡 聰 ¹⁾
吉永 康熙 ¹⁾	山本 聡 ¹⁾	岩崎 昭憲 ¹⁾
岡 陽一郎 ¹⁾	浅部 浩史 ¹⁾	山内 靖 ²⁾
三上 公治 ²⁾	乗富 智明 ²⁾	山下 裕一 ²⁾
川原 克信 ³⁾	岡林 寛 ⁴⁾	吉野 一郎 ⁵⁾
住江 愛子 ⁶⁾	久良木隆繁 ⁷⁾	渡辺憲太郎 ⁷⁾
吉兼由佳子 ⁸⁾	友納 優子 ⁸⁾	廣瀬 伸一 ⁸⁾
佐光 英人 ⁹⁾	西川 宏明 ⁹⁾	朔 啓二郎 ⁹⁾
高松 泰 ¹⁰⁾	田村 和夫 ¹⁰⁾	安元 正信 ¹¹⁾
濱田 孝光 ¹¹⁾	岩切 重憲 ¹¹⁾	比嘉 和夫 ¹¹⁾
尾籠 晃司 ¹²⁾	藤内 栄太 ¹²⁾	西村 良二 ¹²⁾
坂本 真美 ¹³⁾	寺田 久子 ¹³⁾	森重 徳継 ¹⁴⁾
岩橋 英彦 ¹⁴⁾	田代 忠 ¹⁴⁾	安永 弘 ¹⁵⁾
久保田正樹 ¹⁶⁾	岩崎 敬雄 ¹⁶⁾	鍋島 一樹 ¹⁷⁾
高石真奈美 ¹⁸⁾	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) 大分大学医学部第二外科
- 4) 国立病院機構福岡東医療センター
- 5) 九州大学医学部消化器外科
- 6) 九州大学医学部小児科
- 7) 福岡大学病院呼吸器科
- 8) 福岡大学病院小児科
- 9) 福岡大学病院循環器科
- 10) 福岡大学病院血液糖尿科
- 11) 福岡大学病院麻酔科・SICU
- 12) 福岡大学病院精神神経科
- 13) 福岡大学病院手術室看護部

- 14) 福岡大学医学部心臓血管外科
- 15) 雪の聖母会聖マリア病院心臓血管外科
- 16) 福岡大学医学部リハビリテーション部
- 17) 福岡大学病院病理部
- 18) 福岡大学病院看護部臓器移植コーディネーター

要旨：4歳11カ月の男児に母親をドナーとする生体左下葉移植を実施した。患者は1歳3カ月時に若年性骨髄単球性白血病の診断を受け、1歳11カ月時に HLA 2 座不一致の母親より同種末梢血幹細胞移植を実施された。同種末梢血幹細胞移植後100日目に移植片対宿主病による閉塞性細気管支炎を発症し、4歳10カ月時に CO₂ ナルコーシスに陥り人工呼吸管理となった。4歳11カ月時、人工呼吸管理となつてから3週目に母親をドナーとする生体左下葉移植を実施した。レシピエントは体重 13kg、身長 98cm、ドナーは体重 58kg、身長 159cm であり左下葉肺グラフトとレシピエント胸郭に著しいサイズミスマッチが想定された。手術は Clam-shell incision で体外循環下に実施された。術後10日間に人工呼吸器より離脱し、順調な回復をみせ53日目に独歩退院した。3D-CT volumetry では肺グラフトは術前の47%程度に圧迫を受けながらも順調に機能している。免疫抑制はプログラフ中等量 (Trough 値: 5ng/ml) + プレドニゾロン 0.4mg/kg で管理している。本例は報告されている幼児への生体一葉肺移植の最低年齢に相当し、肺グラフトのサイズマッチング許容レベルに関する貴重な情報を提供するものとする。

キーワード：肺移植，生体肺移植，造血幹細胞移植，閉塞性細気管支炎，移植片対宿主病，小児肺移植

はじめに

わが国では脳死臓器移植は限られた認定施設でのみ実施を許されており、福岡大学は2005年6月に臓器移植法に基づく脳死肺移植認定施設として認定された。この結果わが国では福岡大学を含む8施設が脳死肺移植認定施設となった。

生体肺移植は臓器移植法の制約を受けないため、法的には国内のどの医療機関でも実施が可能である。しかし脳死肺移植認定施設が実施する場合に限り高度先進医療適応が認められるため、実際上は生体肺移植も脳死肺移植認定施設でのみ実施が可能ということになる。

福岡大学では2006年10月28日に臓器移植法に基づく九州第1例目の脳死肺移植を実施しこれを成功させた（本誌掲載準備中）。さらにこの1カ月後の11月28日に母親から幼児への生体肺移植を成功させた。この症例は体格の大きく異なった成人から幼児への生体肺移植という点で極めて特異なケースであり、生体肺移植の世界最年少成功例の報告となる。本報告は福岡大学病院において臓器移植関連各科が総力を挙げて取り組み、成功裏に終わった本施設生体肺移植第一例目の治療経緯である。

症 例

病 歴

肺移植実施時4歳11カ月の男児。1歳3カ月時に若年性骨髄単球性白血病の診断を受けた。1歳11カ月目に

HLA 2 座不一致の母親より同種末梢血幹細胞移植 (Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: PBST) を実施された。2歳1カ月時に脾腫・汎血球減少症に対し脾摘術を施行された。PBST 後、皮膚・肝などに移植片対宿主病 (Graft Versus Host Disease: GVHD) を発症したが、タクロリムス等の免疫抑制療法で改善した。PBST は約1カ月後に生着を確認された。PBST 後80日目で喘息様呼吸障害を発症したが気管支拡張剤投与に反応不良であった。100日目に SpO₂ の低下を伴うようになり酸素投与を開始、GVHD による閉塞性細気管支炎が疑われた。その後、呼吸困難は一進一退を繰り返しながら徐々に進行した。2歳10カ月時 (PBST 後10カ月) 在宅酸素療法開始、覚醒時の動脈血 PaCO₂ は 70mmHg まで上昇した。4歳2カ月時、RS ウイルス細気管支炎を併発し一時的な呼吸不全症状増悪のため2カ月間人工呼吸管理を受け、動脈血 PaCO₂ レベルは 90mmHg に達した。人工呼吸器を離脱し退院したが、4歳10カ月時に CO₂ ナルコーシスに陥り動脈血 PaCO₂ が 200mmHg まで上昇し、意識障害を伴った為 ICU へ収容し人工呼吸器管理となった。CT では明らかな両肺の高度気腫性変化を呈していた。GVHD による閉塞性細気管支炎による末期呼吸不全と考え、肺移植の可能性評価のため2006年11月25日に人工呼吸器装着のまま当院へ救急搬送された。

移植時の患児の状況

身長 98cm、体重 13kg。人工呼吸器で CPAP 管理中 (FiO₂ = 0.45, PEEP 4cm, PS = 20cmH₂O)。読み書きや

簡単な漢字の筆記は可能であり精神発達は年齢相当であった。

肺移植適応に関する考察

本症例は4歳幼児に対する肺移植の可能性を計画したものである。わが国における脳死肺移植の根拠法である「臓器移植法」が15歳以下の臓器提供を禁じているため、仮に脳死肺移植候補として登録を試みる場合にはサイズマッチング基準とされている提供肺とレシピエントの予測肺活量に関する許容範囲（片肺移植で対レシピエント予測肺活量比：片肺の場合90～130%，両肺の場合80～110%）が満たされる臓器が提供される可能性はきわめて低い。このためこの年齢でわが国において脳死肺移植登録をしたケースはなく、仮に待機登録を申請しても却下される可能性が非常に高いと考えた。加えて照会の時点ですでに人工呼吸器を2週間にわたり装着せざるを得ない末期呼吸不全の状態であり、到底脳死臓器の提供を待つ時間的余裕はないものと考えた。従ってこの症例に関して肺移植を考慮する場合は「生体肺移植」以外に選択肢はなく、すでに患児の母親がドナーとなる明確な希望を表明していた。

移植肺サイズマッチングに関する情報

移植形態としては母親をドナーとし、右あるいは左の下葉一葉肺移植が計画された。母親の胸部CT所見では左下葉は右下葉に比較して30%程度体積が小さく、左下葉が最も可能性の高い移植肺葉候補とされた。患児は4歳児であり正確な予測肺活量計算式はないが6～17歳を対象とした西間式に従うと努力肺活量（FVC：Forced Vital Capacity）は473.8mlとなる。肺区域数率で計算した患児の左肺（9/19）のFVCは224.4mlであった。これに対してドナーである母親の実測FVCは3,040mlであり肺区域数率（4/19）で計算した左下葉のFVCは640mlであった。つまり、患児の左肺を全摘出し母親の左下葉を移植した場合、現行のFVCに基づいたサイズマッチングを行うと、患児の左胸郭内には対予測左FVCの285%の肺グラフトが移植されることとなる。これは現行のサイズマッチング基準では極めてOversizeの肺を左胸腔へ移植することとなる。ただし、患児の胸郭はすでに原疾患による肺の過膨張に伴い著しく拡大しておりCTによる3次元体積計測（Volumetry）では左一側胸郭体積は768mlに拡大していた。これに対し母親の左下葉のVolumetryは906mlを示し、Volumetryに基づいた体積比較では117.9%の胸郭体積対移植肺葉体積比となり、移植術自体は可能と考えた。しかし問題は肺の気腫性変化のため著しく拡張した胸郭に体積比117.9%の肺を移植した場合、十分な呼吸運動を發揮し酸素化が得られるか否かという点にあった。

手術実施に関する倫理の問題

この移植は前例のないサイズミスマッチを伴う肺移植であり、生体肺移植症例としては年齢的にも報告されている最年少症例に該当する。この為、実験的要素の極めて高い移植手術と考え、患児の後見人である両親と祖母には当該移植チームの経験実績と本手術の特異性を含むすべての事実を伝達するため3回のインフォームドコンセントを実施した。さらに最終的な手術承諾の前には精神科医による独立した面接も実施し、ドナーに対する家族内での強制あるいは勧誘は存在せず、ドネーションの意思は純粋に愛情と信頼に基づくものであり、ドナーにはいかなる精神疾患・不安定性も存在しないことを確認した。

福岡大学肺移植プロトコルでは、肺移植実施に際しては脳死移植・生体移植を問わず第三者評価組織における評価を受ける方針を明記しているが、本例に関してはすでに人工呼吸器装着の状態にあり肺移植実施は緊急を要した。このため通常の手順で第三者評価を行うことは時間的に不可能であり、やむを得ず近畿肺移植検討会（大阪大学・京都大学・国立循環器病センター・近畿中央病院を中心とした関西地方の肺移植患者評価組織：任意団体）の主要メンバーのみに情報を提示し、実施にかかわる意見を求めた。近畿肺移植検討会の総合的意見は、肺移植実施自体は可能と推測されるが、術後に移植肺が機能できるかどうか極めて重要な問題であり、前例のない実験的で高危険度の手術となる、不首尾に終わった場合は社会的な悪影響も予想され、福岡チームが実施に踏み切る場合には学内において相応の「倫理的」コンセンサスを整えることが必要と考える、しかし、近畿肺移植検討会としては移植を行わなかった場合の患者の生命危険度を考慮すると実施を拒む意見は述べられない、とするものであった。われわれはこの意見を尊重し、後述する倫理委員会への審査申請書類にもこれらの点を明記した。

院内においては福岡大学倫理委員会（福岡大学医に関する倫理委員会承認番号314）の緊急の開催（2006年11月21日）を求め、協議の末に実施の承認を得た。また、実施関連各科間のコンセンサスを得るため、繰り返し評価・実施準備会議を開催し（呼吸器科・麻酔科・心臓外科・手術部・小児科・小児外科）、移植実施に関するコンセンサスを成立させた。

移植手術

術式の基本プラン

補助体外循環下の左下葉一葉移植を実施する予定とした。アプローチはClam-shell Incision（図1）による両側開胸とした。

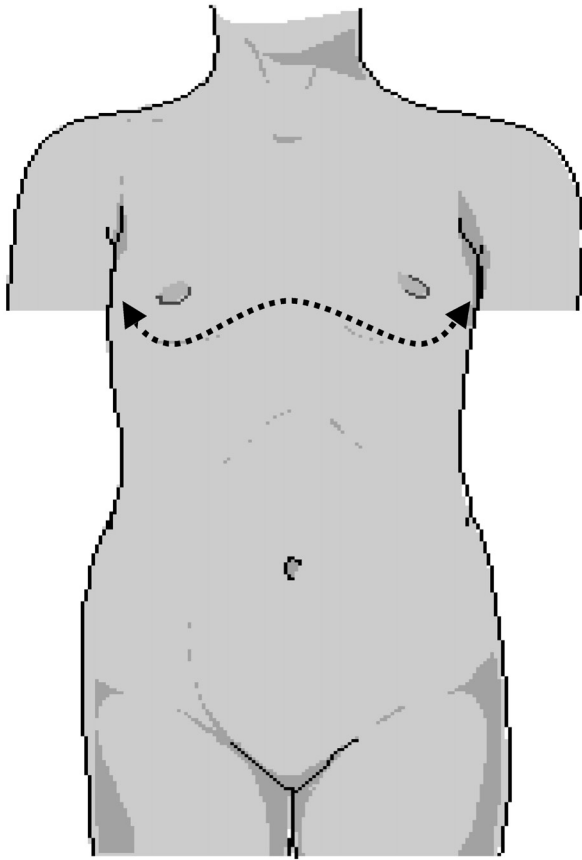


図1 Clam-shell incision
両側第4肋間前側方開胸と胸骨横切開を組み合わせた開胸法。両側の縦隔・肺門に対する広い視野が得られるため、両側肺移植の際に常用されるアプローチ法。開胸時の状況が「ハマグリ(Clam-shell)」に似ているためClam-shell incisionと俗称される。正式名称はBilateral thoracosternotomy

手術

手術チームはレシピエントチームとドナーチームの2組に別れ、ほぼ同時にスタートした。

レシピエントチームは患児に全身麻酔を導入の後、Clam-shell Incisionによる両側開胸を行った。胸腔内には癒着はなく軽度の胸水貯留を認めるのみであった。まず左肺全摘のため肺門の剥離を行った。肺動脈主幹と上肺静脈を剥離テーピングした後に下肺静脈の剥離を開始したところ、操作中の心圧迫に伴い著しい不整脈の発生を認めためたため上行大動脈送血・右房脱血で体外循環を導入した。人工心肺により心負荷は軽減し酸素化も安定したため、容易に左肺全摘が実施できた。

ドナーチームはドナーに左後側方切開を加えた。胸水貯留、癒着、著しい不全分葉は無く提供肺には肺炎や無気肺等の問題が無いことを確認した。葉間より肺動脈を露出しA6、底区肺動脈、中間肺動脈幹およびA4-5肺動脈を露出しテーピングを行った。それぞれのテープを牽引し気管支周囲を剥離した。肺門後方より下肺静脈を剥離しこれをテーピングを行い、さらに心嚢を下肺静脈に沿って全周にわたって開放した。プロスタグランジン持続注入(0.02)および全身のヘパリン化(200ut/kg)およびメチルプレドニソロン100mg投与の後に肺動脈および肺静脈を鉗子で遮断し、肺動脈をA6の中枢側で切断、肺静脈を心房との移行部で切断した。気管支をB6の中枢側で切断し左下葉グラフトの摘出を終了した。グラフト摘出後直ちに肺動脈形成、気管支形成および肺静脈形成が行われドナーの手術は終了した。

バックテーブルチームは摘出した肺グラフトを冷却した状態でバックテーブルへ運び、室内気で肺を換気した状態で肺動脈(Antegrade)・肺静脈(Retrograde)が

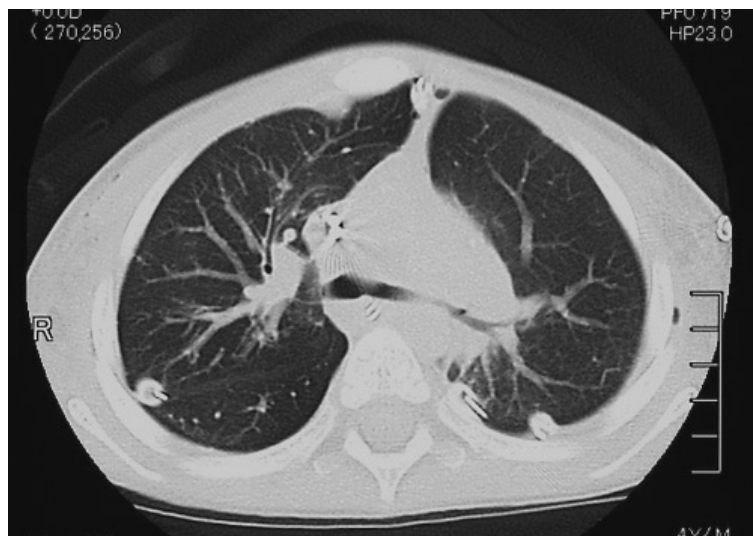


図2 移植手術翌日の胸部CT画像
移植肺()の肺実質は肺水腫や無気肺、浸潤影を起こすことなく良好に機能している。また圧迫を受けている所見もない。

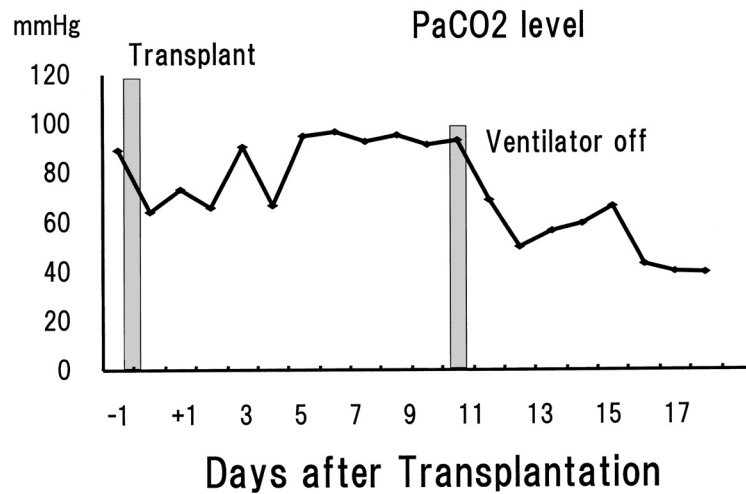
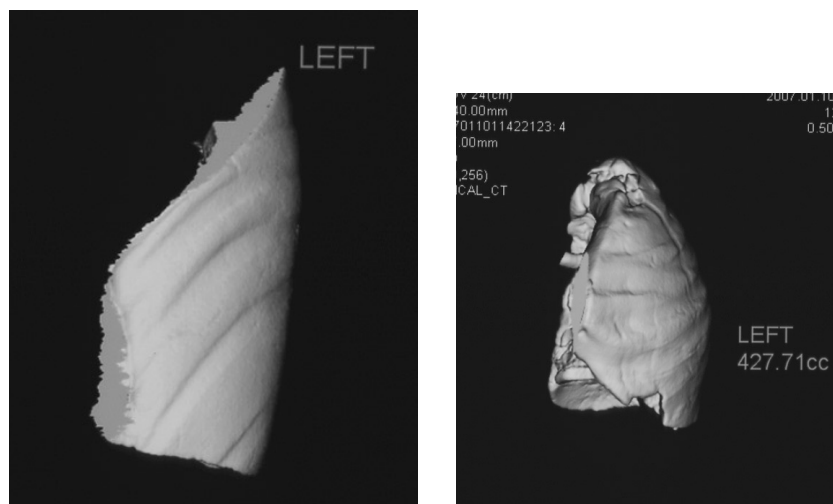


図3 動脈血二酸化炭素濃度の推移
術後早期の PaCO₂ は 80-100mmHg の高値を示したが、人工呼吸器から離脱し自発呼吸となったころより急速に改善し、正常値に復した。



ドナー左下葉
移植前

906ml

ドナー左下葉：
移植後

427.1ml

図4 術後44日目の患児胸部 3D-CT に基づく移植肺の状況(右)と母親の術前 3D-CT に基づく左下葉(左)(吸気時)
母親の左下葉の移植前 Volumetry は 906ml . 移植後の患児の 3D-CT では肺グラフトは 427ml を示す . 移植肺は47.1%に圧縮され機能している .

それぞれ 1L の肺保存液 (ETK 液) を注入し肺血管床の Flush out を行った .

レシピエントチームは摘出グラフトを受け取り移植手術を開始した . 各吻合は気管支・肺静脈・肺動脈の順に行った . 気管支は 4-0 PDS で膜様部を連続縫合で、軟骨部を結節縫合で吻合した . 肺静脈は 5-0 Prolene で 2 点支持連続縫合、肺動脈は 6-0 Prolene で 2 点支持連続縫合を行った . すべての吻合が終了した後に肺動

脈鉗子を解除し肺グラフトへ血流を再開、肺静脈吻合部の一部を開放してエア抜きをした後にこの部分を閉鎖して肺静脈遮断を解除した . 再還流直後に 100% 酸素で換気を再開し、一酸化窒素療法 (15ppm) およびプロスタグランジン投与を開始した . 各吻合に要した時間は気管支 30 分、肺静脈 30 分、肺動脈 25 分であった . 肺グラフトの総虚血時間は 2 時間 14 分であった . 移植肺は血流換気再開直後から順調に機能し、換気時の大きさも胸腔に



図5 退院時の患児の後姿
人工呼吸器装着3週目で生体肺移植を受けた患児は術後53日に
独歩で福岡大学病院を後にした。

おさまる範囲内にあった。人工心肺からの離脱は順調であり、通常どおり閉胸した。全手術時間は7時間10分であった。閉胸に際して循環および酸素化の障害は認めなかった。患児は投薬用の十二指腸チューブを経鼻挿入された後、人工呼吸器装着のままICUへ搬送された。

結 果（術後経過）

術翌日のCT画像を示す（図2）。移植肺は拡張制限を受けることなくまた強い虚血再還流障害を来すことも無く良好なレントゲン透過性を示した。術後約1週間は術前同様のPressure supportで補助呼吸を必要とし（PEEP=4cmH₂O, Pressure support 10cmH₂O）、動脈血CO₂濃度は70-90mmHgの高値を示したものの、これによる意識障害は伴わずFiO₂=0.5-0.55の酸素投与で患児は良好な酸素化を示した。高炭酸ガス血症は術後人工呼吸器装着中は80-100mmHgを示したが術直前値（90mmHg）と比較し許容できる範囲にあると考え、第10術後病日に人工呼吸器離脱および気管チューブ抜管を行った。移植肺は人工呼吸器離脱後、胸郭コンプライアンスの影響を受け若干の体積低下を来したものの、動脈血中炭酸ガス濃度は順調に低下し正常値の40mmHg

付近に達した（図3）。術後病日44日目の患児の胸部CTによる吸気時肺3DCT-Volumetryを示す。これによると移植された移植肺の体積は427mlを示し、これは術前に計測した肺グラフト（母親の左下葉）のVolumetryが906mlを示したことを考えると、体積比47.1%まで圧迫されながら機能していることを示す（図4）。

リハビリテーションは術後4日目よりベッド上で人工呼吸器装着のまま開始し、人工呼吸器離脱後は術後3週目よりベッドサイドでの歩行訓練等のリハビリテーションを実施した。患児は移植肺の急性拒絶反応を来すことも無く、術後53日目に独歩退院した。退院時は1L-経鼻の酸素投与を要した（図5）。

免疫抑制療法

患児は若年骨髄単球性白血病治療のため母親からPBSCTを受けており、骨髄はドナーの幹細胞で再構築されている（異性間FISHで100%XXを確認済み）。この為、理論的には免疫抑制剤は投与不要か極めて低力価投与が可能と考えられた。しかしこの状況で移植を受けた患者の免疫抑制に関しては、前例とする文献上の情報が得られず低量のタクロリムス+ステロイド投与を行っ

た．タクロリムスは Trough 値(日内変動最低値)を 10ng/ml で投与開始し，術後 1 カ月の時点で 5ng/ml まで減量した．ステロイドはプレドニン 0.4mg/kg で開始し術後 3 カ月より減量を開始する方針とした．アザチオプリン・セルセプトなどの代謝拮抗剤は使用しなかった．

考 察

わが国の脳死臓器移植は1997年の「臓器移植法」制定を以て開始されたが，年間脳死臓器提供数は未だ低迷を続けており(2006年度：年間10件)，提供数増加を目指した懸命な努力が続けられている．提供臓器数の不足は移植先進国である欧米においても深刻であり，脳死臓器提供を待てない生命危急の症例に対する救命的な意味で生体肺移植が実施されてきた．

生体肺移植は1993年に米国の Starnes らによって開始された¹⁾．現在の標準的な術式としては 2 名のドナーから各々左右いずれかの下葉の提供を受け，レシピエントの左右肺を全摘した後に両側胸腔内に一葉ずつ移植する二葉肺移植として実施される．これによりレシピエントは自身の予測肺活量の50%あるいはそれ以上の肺機能を獲得する．長期生存率を含む移植後成績は脳死肺移植とほぼ同等と考えられており，2名のドナー確保が得やすく且つ二肺葉移植でも相対的に十分な移植肺量となり得る小児レシピエントに対する移植形態として利用されることが多い²⁾．わが国では岡山大学が1998年にわが国初の肺移植として生体肺移植(二肺葉)を成功させ，2006年末までに当該症例を含めて57件が実施されている³⁾．

生体肺移植は1990年代初頭のきわめて初期の段階では小児レシピエントに対する一肺葉移植として実施された．Starnes は12歳の肺低形成症に対する右上葉移植を，Svendsen は11歳の骨髄移植後の GVHD による肺障害症例に対する左下葉移植をそれぞれ成功させ，長期生存を報告している^{4,5)}．しかしながら Starnes は同じ報告の中で 4 歳のアイゼンメンジャー症候群症例に対する生体一肺葉移植例(中葉移植)において，術後肺水腫に起因する手術直後死亡例を報告しており，これは彼らの生体肺移植プログラムの年齢下限基準となつたとともに，より安全な二葉肺移植に向かわせる契機となつたと思われる．

生体一葉肺移植は体格の小さな小児例に対してきわめて限定的に実施されており，長期生存例としては前述の Starnes, Svendsen の報告した 2 例のほかに岡山大学が10歳の肺高血圧症例に対する右下葉移植の成功例を報告している⁶⁾．我々の症例は 4 歳11カ月児に対するものであり，手術成功例としては報告を見る限り最年少症

例となる．

本症例に対する肺移植術式として，極めて特異である生体一葉移植が考慮された経緯に関しては，わが国の肺移植に関する法制度が深くかかっている．前述したようにわが国の臓器移植を規定する「臓器移植法」は現行では15歳以下の脳死臓器提供を認めていない．一方ドナー・レシピエント間の適合性を根拠とした脳死臓器配分は臓器移植ネットワークにより厳正に管理されており，この適合性規定の中には提供肺容量に関する適合性すなわちドナー・レシピエントの予測肺容量比(サイズマッチング)が片肺移植の場合90~130%以内，両肺移植の場合80~110%以内であるべきと定められている．このことは身長が 100cm に満たない幼児に関しては「臓器移植法」に基づく脳死肺移植の機会が得られる見込みがほとんど無いことを意味する．従って体格の小さな幼児に対して肺移植を考慮する場合は生体肺移植のみがとり得る手段となるが，両側下葉の肺葉移植を基本とする生体移植においても低年齢の幼児にとっては一葉移植そのものが一側胸郭にとって Over size となることから標準的な両側肺葉移植の実施可能最低年齢は Starnes らによると 6 歳程度までとされている．このレシピエントは身長 98cm であり，西間式の予測肺活量計算式によると予測努力肺活量は 473.8ml であり肺区域数比に基づいた左肺 FVC は推定で 224.4ml となる．一方，ドナーの左下葉 FVC は 640ml となり，従来の“移植肺 FVC 対レシピエント予測 FVC”のマッチング基準に準拠すると285%の Over size 肺が左胸腔に移植されることとなり，術後に移植肺の拡張不全に伴う機能不全が起こることが容易に予測された．しかし患児の胸郭サイズはすでに肺の強い気腫性変化に伴い著しく拡張しており，3次元 CT による左胸腔体積計測では 768ml をしめしており，同様の計測法によるドナーの左下葉体積は 906ml であることを考えると117.9%の Over size ということになる．レシピエントの胸郭体積と肺グラフトの 3D 実測肺体積を基準としたサイズマッチングを妥当とする報告は過去に無く，移植術という観点のみから言えば肺グラフトを移植(implantation)することはかろうじて可能であるが，過拡張を来たした胸郭がその後に移植肺に対し有効な換気動態を提供できるか否かは全く予測不能であることを意味した．さらに，レシピエントの病的拡張肺が取り除かれた後に，その過拡張された左胸腔内に117.9% size の正常コンプライアンス肺グラフトが移植された場合，後に胸郭が患児としての正常サイズへ向けて復帰(縮小化)する可能性もあり，術後の経時的な肺グラフト圧迫が生じる懸念も持たれた．

この為，手術に際しては術後直後にグラフト肺が拡張不全を来たした場合は右肺の一部あるいは全部を外科的に除去し，くわえて心臓を含めた縦隔を受動しグラフト

肺の拡張領域を広げることが必要な場合もありうると考え、このために両側胸腔へアクセスが可能な Clamshell incision でアプローチを行った。

移植肺のサイズマッチングとその後の呼吸機能に関してこのような重大な懸念事項を含んだ移植であったが、術直後より移植肺は良好に機能し術後10日目に人工呼吸器より離脱が可能であった。その後の経過は、呼吸機能回復を含み極めて順調であり53日目には独歩で退院した。移植後の3DCTによる左胸郭体積計測によると患児の胸郭縮小に伴い移植肺は47.1%のサイズまで圧迫されながらも良好に機能している。この症例のサイズマッチングに関する情報は、少なくとも気腫性肺疾患に関しては従来のFVCに基づいたサイズマッチングではなく、胸郭体積対移植肺グラフト体積に基づいたマッチング評価が可能である可能性を示している。さらに低年齢幼児に関してはレシピエントの原疾患が気腫性肺疾患である場合は相対的に大きいサイズの肺グラフトでも移植肺として受け入れが可能な可能性があり、従来の6歳程度までと考えられた年齢下限をさらに下げうる可能性を示している。

免疫抑制に関しては、患児が母親よりPBSCTを受けそれがほぼ100%生着していることから母親とのキメラ化が達成されている可能性が考えられた。この為、母親の肺の提供を受ける限り免疫抑制剤の投与が不要である可能性が示唆された。PBSCTあるいは骨髄移植でキメラ化した後に、同一ドナーから実質臓器移植を受けた患者とその免疫抑制に関する情報は文献的には確認できなかったが、該当する肺移植症例がSvendsenの報告例の中に存在し、このケースが術後長期の期間にわたって免疫抑制剤無投与で管理可能であったとの報告がある⁵⁾ (Private communication: Dr. Martin Iversen, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen)。しかし、本例に対して免疫抑制を全く必要としないとする論拠を得るには不十分と考え、かつこのレシピエントが肝および皮膚にPBSCT後のGVHD症状を未だ示していたことから少量の免疫抑制は必要と考え、タクロリムス少量 (Trough level = 5.0ng/ml) およびステロイド 0.4mg/kg 投与を実施した。術後2カ月を越える現在に至るまで急性拒絶反応は認めていない。

ま と め

本例は、生体肺葉移植としては報告を見る限り最年少症例である。今後成長に伴いグラフト肺サイズが相対的に小さくなり二次肺移植が必要になる可能性や長期的なグラフト肺圧迫の影響、さらには長期的な免疫抑制剤の

投与方針など考慮すべき事項は山積しているが、患児は退院した現在でもなお呼吸機能の改善を認めている。生体肺移植に関する極めて重要な数々の情報を含んだ症例と考えられ、今後の経緯が注目される。

謝 辞

このケースは当施設における第1例目の生体肺移植例でありかつ緊急を要する実施であったため、患者の照会から実施までわずか11日の猶予を許されるのみであった。この特異な症例に対し、準備段階にあった「福岡大学生体肺移植プロトコール」を実行に移すには、[福岡大学医に関する倫理委員会(畝博委員長)]をはじめ、本論文の共著者として記載された以外の多くの院内関係者各位の努力と協力を必要とした。福岡大学肺移植チームは惜しまぬ助力を傾注していただいたすべての方々に感謝を申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Cohen RG, Barr ML, Schenkel FA, DeMeester TR, Wells WJ, Starnes VA: Living-related donor lobectomy for bilateral lobar transplantation in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Surg.* 57(6): 1423-7, 1994.
- 2) Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS, Barbers RG, Schenkel FA, Horn MV, Pessotto R, Sievers EM, Baker CJ, Cohen RG, Bremner RM, Wells WJ, Barr ML: A decade of living lobar lung transplantation: recipient outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 127(1): 114-22, 2004.
- 3) Date H, Aoe M, Nagahiro I, Sano Y, Andou A, Matsubara H, Goto K, Tedoriya T, Shimizu N: Living-donor lobar lung transplantation for various lung diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 126(2): 476-81, 2003.
- 4) Starnes VA, Barr ML, Cohen RG: Lobar transplantation. Indications, technique, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 108(3): 403-10, 1994.
- 5) Svendsen UG, Aggestrup S, Heilmann C, Jacobsen N, Koch C, Larsen B, Svejgaard A, Thisted B, Petterson G: Transplantation of a lobe of lung from mother to child following previous transplantation with maternal bone marrow. *Eur Respir J.* 8(2): 334-7, 1995.
- 6) Date H, Sano Y, Aoe M, Matsubara H, Kusano K, Goto K, Tedoriya T, Shimizu N: Living-donor single-lobe lung transplantation for primary pulmonary hypertension in a child. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 123(6): 1211-3, 2002.

(平成19.2.8受付, 19.3.9受理)