

The Indications and Timing for Living Related Lung Transplantation Fukuoka University Institutional Guidelines for the Implementation and Our Policy

Takeshi SHIRAISHI^{1)✉}, Masafumi HIRATSUKA¹⁾, Takao HIGUCHI¹⁾,
Jun YANAGISAWA¹⁾, Mitsuteru MUNAKATA¹⁾, Satoshi MAKIHATA¹⁾,
Takao UENO¹⁾, Yasuteru YOSHINAGA¹⁾, Akinori IWASAKI^{1)✉},
Yasushi YAMAUCHI²⁾, Kouji MIKAMI²⁾, Tomoaki NORITOMI^{2)✉},
Yu-ichi YAMASHITA^{2)✉}, Takashige KURAKI³⁾, Masaki FUJITA³⁾,
Kentaro WATANABE³⁾, Manami TAKAISHI^{4)✉} and Takayuki SHIRAKUSA^{1)✉}

¹⁾ Department of Thoracic, Endocrine and Pediatric Surgery

²⁾ Department of Gastroenterological Surgery

³⁾ Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Faculty of Medicine

⁴⁾ Fukuoka University Hospital Transplant Coordinator

⁵⁾ Organ Transplantation Service at Fukuoka University Hospital, Fukuoka, Japan

Abstract : Living-donor lobar lung transplantation (LDLLT) has been recognized as an acceptable transplant option only for individual candidates thought to be too critical to wait for cadaveric organs. In the majority of US and European lung transplant protocols, cadaveric lung transplant is dominant with LDLLT only being performed in exceptional cases. According to the Japanese protocol, however, LDLLT is more frequently performed because of the extremely limited number of cadaveric lung donations due to social and moral customs regarding brain death in Japan. The difference in this situation seems to have resulted in this delicate difference regarding the policy to perform LDLLT. We now consider LDLLT to therefore be one of the "Standard lung transplant options" in Japan. As a result, it should be performed within the bounds of acceptable and safe surgical risk before the patient becomes too ill.

Key words : Lung Transplantation, Living Related Donor, Living-donor Lobar Lung Transplantation

福岡大学生体肺移植プロトコール 実施基準に関する我々の Policy

白石 武史 ^{1)✉}	平塚 昌文 ¹⁾	樋口 隆男 ¹⁾
柳沢 純 ¹⁾	宗像 光輝 ¹⁾	巻幡 聡 ¹⁾
上野 孝男 ¹⁾	吉永 康熙 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⁾	藤田 昌樹 ³⁾
渡辺憲太郎 ³⁾	高石真奈美 ^{4)✉}	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
- 2) 福岡大学医学部外科学教室消化器外科
- 3) 福岡大学病院呼吸器科
- 4) 福岡大学病院臓器移植コーディネーター
- 5) 福岡大学病院移植医療室

要旨：生体肺移植は脳死移植を待たない生命危急の肺移植待機患者に実施される術式として定着しつつある。北米および欧州の移植プログラムは脳死肺移植が主体であり生体肺移植は例外的であるのに対し日本では脳死臓器提供数の極端な不足により生体肺移植が主流となりつつあり、むしろ生体肺移植が「標準的肺移植」の一つとしての地位を得つつある。このような状況の違いは生体肺移植の考え方にも微妙な差を生じつつあるように思われ、我々は「標準的肺移植」の一つである生体肺移植は高い実施リスクを伴う生命危急の場合の施行ではなく、その前段階でより安全に実施すべきものではないかと考える。

キーワード：肺移植，生体ドナー，生体肺葉移植

はじめに

2005年、福岡大学は「臓器移植法」に基づく脳死および生体肺移植の新規実施施設として認定され、翌2006年には先行認定施設（1998年認定；東北・京都・大阪・岡山大学病院）に続く国内5番目の施設として九州における最初の肺移植を開始した¹⁾⁴⁾。

脳死肺移植に関しては、わが国の極端な脳死ドナー不足に因る長い臓器提供待機期間（2007年時点で約2年9カ月）のため、新しい登録患者に短期間で実施の機会が得られる可能性は希少であると言わざるを得ない。やむを得ずこれら待機患者は呼吸不全の進行により生命危急の事態に陥った場合には、生体肺移植に期待を向ける必要に迫られる。わが国で脳死肺移植登録患者が生体肺移植に踏み切るまでの期間は登録後平均1年1カ月である（日本国内の肺移植実施各施設よりの情報提供による）。

一方、肺移植の実施判断に関しては「脳死」肺移植が「臓器移植法」に基づく全国的な評価・登録システムの中できわめて公的で透明性の高い医学的・倫理的評価の下に実施されるのに対し、「生体」肺移植は実施の判断がほぼ全面的に各施設にゆだねられている。

福岡大学では「福岡大学肺移植プロトコル：福岡大学生体肺移植実施基準」（表-1）の下に2006～2007年にかけて2件の生体肺移植が実施され、それぞれ良好な結果をおさめた。実施に際しては「福岡大学生体肺移植実施基準」に厳しく準拠するとともに学内倫理委員会への第三者的判断を求めた。臓器移植は現在でもなお社会の厳しい注視の中で実施されており、医学的判断はもとより倫理的な実施判断に関しても施設としての慎重な姿勢が求められている。2名のドナーを必要とし手術リスクも他の臓器移植と比較して非常に高い生体肺移植においては、実施判断に対する施設としての深い配慮が必要

である。本稿では福岡大学における生体肺移植の実施に至る経緯を紹介し、福岡大学の生体肺移植実施基準を基に我々の考える生体肺移植実施の在り方を考察する。

肺移植の実施基準と Transplant Window という考え方

脳死肺移植に関しては国際的な実施基準として国際心臓移植学会（International society of heart and lung transplantation：ISHLT）が示したガイドラインがある。脳死肺移植は1980年代に開始されて以来 J. D. Cooperらの先駆者がその実施基準の基本的考え方を示してきたが、1998年に世界共通のガイドラインとして示されたのがこの「ISHLT 肺移植実施ガイドライン：International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates 1998」である。このガイドラインはその後の疾患治療の進歩に伴い2006年に大幅に改定された⁵⁾⁶⁾。移植対象となる肺疾患概要を表-2に示すが、肺移植実施の基準骨子は以下のように示される。すなわち、

病態が明らかにされた良性の進行性肺疾患であり
現疾患に対する標準的治療が尽くされており
肺以外の全身臓器に重篤な障害がなく（移植手術に対する耐術性があり）
術後の免疫抑制療法や感染制御に支障がなく
予後が2年以内と推測され
肺移植により長期生存および活動性の向上が見込まれる状態

である。

一般的にはある一定の呼吸不全状態に陥った状態（通常は HJ- 以上の呼吸不全状態）が肺移植の適応と理解されるが、全身状態の悪化を来し肺移植に対する耐術性を失った場合は適応から外れることとなる。肺移植適応基準のいわば「入口」から「出口」までがいわゆる

表-1 福岡大学における生体肺移植実施に関する基準 (抜粋) (2007年2月15日福岡大学病院 IRB 提出)

レシピエントに関する条件	脳死肺移植登録済であること(ただし、緊急の実施で登録作業の時間的余裕がない場合は福岡大学臨床研究審査委員会: Institutional Review Board が承認すること) 患者の悪化した呼吸状態に鑑み脳死臓器提供が期待できない状況と認められ、IRB がこれを承認すること。
ドナーに関する条件	2 親等以内の血縁者あるいは配偶者 20-55歳 ドナー本人の健康に問題がないと認められること 2名のドナーの提供肺 FVC の合計がレシピエント予測 FVC の50%以上であること

表-2 肺移植適応疾患 (日本肺および心肺移植関連学会協議会による)

原発性肺高血圧症 特発性肺線維症 肺気腫症 気管支拡張症 肺サルコイドーシス 肺リンパ脈管筋腫症 アイゼンメンジャー症候群 その他、肺・心肺移植関連学会協議会で承認する進行性肺疾患

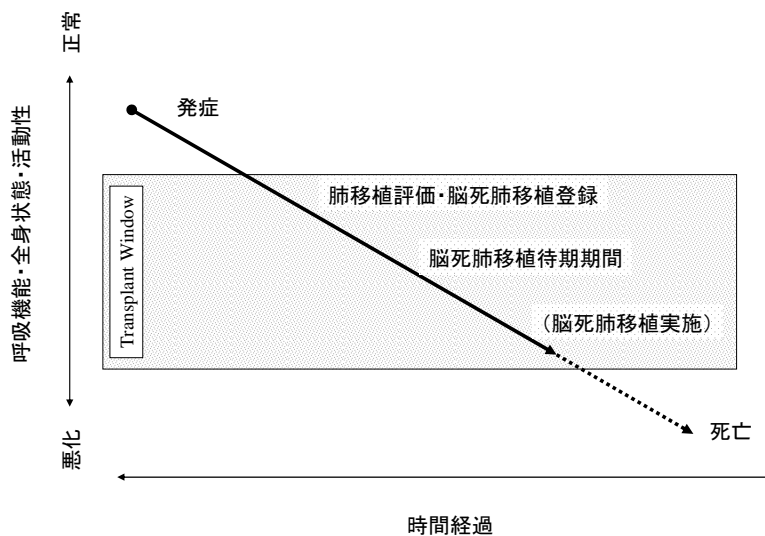


図-1 Transplant Window という考え方

肺移植適応疾患に罹患し呼吸不全に陥った患者は、ある一定の呼吸不全レベルに陥ったときに肺移植適応と判断され脳死肺移植登録を受ける。病状の進行に伴い耐術性を失った場合適応から外れる。この期間が Transplant Window と考えられている。

Transplant Window といわれている (図-1)。従って対象患者は呼吸不全病態が Transplant Window の入り口付近に達した段階で適切に脳死肺移植登録を行い、臓器提供を受けるまでの待機期間を経た後「出口」に達する前に移植を実施することが必要である。ISHLT ガイドラインは適応基準の「入口」に関しては明確な基準を示しているが、「出口」に関する指針は曖昧にしか示さ

れておらず、これは腎機能障害や活動性感染症罹患状態あるいは長期間の呼吸器装着による呼吸筋力低下などの「適応除外項目」として示されているにすぎない。

生体肺移植実施の基準と実施時期に関する一般的認識

脳死肺移植には臓器提供を待つ「待機期間」があり、

臓器提供はその対象患者にとってどの時点で得られるか予測できない。移植登録システムにおいて、登録から臓器提供までの平均待機期間はこの Transplant Window の中に納まるべきものであり、登録患者は登録後に移植のチャンスを得た場合は病態的に Transplant Window 内の「入口」に近くても「出口」に近くても臓器移植を実施されることとなる。Transplant Window に比較して「平均待機期間」が著しく長いと「待機患者の待機中死亡率」即ち移植を受けずして死亡する患者割合が増加することになる。欧米諸国の平均的待機中死亡率は約30%程度と報告されており、わが国のシステムではすでに40%近くに達している。

生体肺移植の実施も Transplant Window 内で行われるべきであるのは当然であるが、実施のタイミングは脳死肺移植と比較して事情を異にする。生体肺移植は2名の健常ドナーの犠牲の上に成り立っており、ドナーは臓器提供に伴い開胸手術を施行され25%程度の肺機能を喪失する。失われた肺機能は回復することは無い。加えて、肺移植は臓器移植の中でも手術危険度の高い手術であり（手術危険度10%、術後1年以内死亡率20%）移植後予後に関しても他の臓器移植に比較して低率である（ISHLT data: 5年生存率50%）。従ってドナーの犠牲という点を含めた Risk vs Benefit のバランスを考えると容易に実施できる治療ではない。倫理的には、生体肺移植は脳死肺移植の機会を Transplant Window 内の最終時期まで待ち、脳死臓器提供が時間的に見込めない時点、即ち Transplant Window の「出口」付近で実施すべきと認識されている。生体肺移植を開始した先駆者の報告を見てもその実施に当たっては「予後数ヶ月」と想定される生命危急の状態を実施すべきであると示されている。つまり生体肺移植は脳死肺移植と比較して極めて狭い「Transplant Window」の中で実施されることになる。しかし一方、Transplant Window の「出口」付近は徐々に全身状態が悪化する時期にあたり、耐術性が低下し始める。手術リスクの高い生体肺移植を実施す

るにあたっては実施者側としては「少しでも耐術性に余裕のある段階で実施したい」という点も重要なところである。

福岡大学の実施例に関して

2006年～2007年にかけて行われた福岡大学の生体肺移植症例2例に関する基本的背景を表-3に示す²⁾⁴⁾。

1例目は重症の閉塞性細気管支炎で人工呼吸装着下にあった幼児への移植であった。人工呼吸器を装着した状態が肺移植にとって相対的な実施禁忌事項と認識されていることに加え、成人から4歳幼児への生体肺移植が肺 Volume-Match の点で前例を見なかったことから他の肺移植実施施設に実施を忌避された上での実施であった。我々のもとへの紹介の時点で重症の閉塞性換気障害による人工呼吸器装着後2週目に入っており、安定した予後は数週～数ヶ月と判断し、準緊急の生体肺移植が実施された^{2)B)}。生体肺移植の Transplant Window のいわば「出口」付近の移植実施であったと認識される。

2例目は30歳のびまん性肺脈管筋腫症患者への移植であったが、HJ-^oに達した段階で生体肺移植が予定された。移植術前の内科的集中管理によって呼吸機能がHJ-^oまで改善し、生体肺移植を延期する余裕が得られた可能性が示唆された。この段階でも国際ガイドラインの示す肺移植の適応範囲にはあったが、術直前の加療によって得られたこの「呼吸機能の余力」を、いわば「生体肺移植実施を延期することに使うか」あるいは「危険な移植手術をより安全に行う余力に使うか」という選択を迫られたものであった。我々移植チームはこの事実を率直に患者側に説明し、手術実施の明確な希望を受け入れた後に予定どおり移植を実施した。生体肺移植の Transplant Window のいわば「入口」付近の移植実施であったと認識される。

両患者とも移植後は順調に回復し、著しい呼吸機能の改善を享受してそれぞれの家庭生活に復帰した。我々は

表-3 福岡大学における生体肺移植実施症例（2007～2008年）

	レシピエント	ドナー	術式	移植時の状態
1例目	4歳男児 閉塞性細気管支炎 Bronchiolitis Obliterans	母28歳	左下葉移植	高度閉塞性呼吸障害のためCO2ナルコーシスをきたし人工呼吸器装着状態（装着後3週間: PaCO2 = 200mmHg）。全身状態は安定。
2例目	30歳女性 びまん性肺脈管筋腫症 Pulmonary Lymphangioliomyomatosis	夫32歳	右下葉移植	脳死肺移植登録後2年。高度閉塞性呼吸障害が進行しHJ- ^o に達した時点で生体肺移植を決断。術前の加療で呼吸状態が改善（HJ- ^o ）した為、実施延期も検討したが患者側に実施の強い決意あり、福岡大学チームも実施に賛成した。

HJ: Fletcher-Hugh-Jones dyspnea scale, HJ-^o = 息切れせずに普通に歩行、階段昇降可能, HJ-^o = 坂道や階段昇降で息切れあり, HJ-^o = 平坦な道でも1.6km以上歩けない, HJ-^o = 平坦な道でも90m以上歩けない, HJ-^o = 会話や衣類着脱でも息切れあり。

最初の2例の生体肺移植症例を以て奇しくも生体肺移植における Transplant Window の両端に位置する症例を経験したと認識している。

福岡大学生体肺移植実施基準と今後の我々の方針

わが国の脳死臓器提供数は年次若干の増加傾向は示すものの未だ年間10件前後で低迷している(図-2)。対して脳死肺移植待機患者数は年次増加し、現在130名の患者が登録されている(日本臓器移植ネットワークデータ平成20年1月4日)。この極めて危険な需給バランスは登録患者の待機中死亡率を著しく増加させ、現在のところ待機中死亡率は40%に達し今後も上昇を続けることが容易に予想される。

このような状況の中、福岡大学を含む肺移植実施施設は生体肺移植という選択肢で末期呼吸不全に陥った待期

患者に対する救命努力を行ってきた。各施設は独自の実施基準を策定し施設内倫理委員会の審査の下にこれを実施しており、福岡大学生体肺移植実施基準によるレシピエント側の基本条件は、「原則的に脳死肺移植登録を受けていること」と「少なくとも脳死臓器提供を待てない生命危急の状態に陥ったと判断されること」と定められている(表-1)。他の施設の基準もほぼ同様のものである。「脳死肺移植登録」は全国的な評価・登録システムの中できわめて公的で透明性の高い医学的・倫理的評価の下に実施されるため、脳死肺移植登録を受けた時点で移植実施の妥当性は第三者的に認定されたことになる。しかし、生体肺移植に関しては脳死肺移植の実施基準を満たすだけでなく、「脳死臓器提供を待てない生命危急の状態」にあり、やむを得ず高リスクで犠牲の大きい生体肺移植でも実施する意義のある状態、つまり「生体肺移植を考えざるを得ない十分に悪い状態であるかどうか

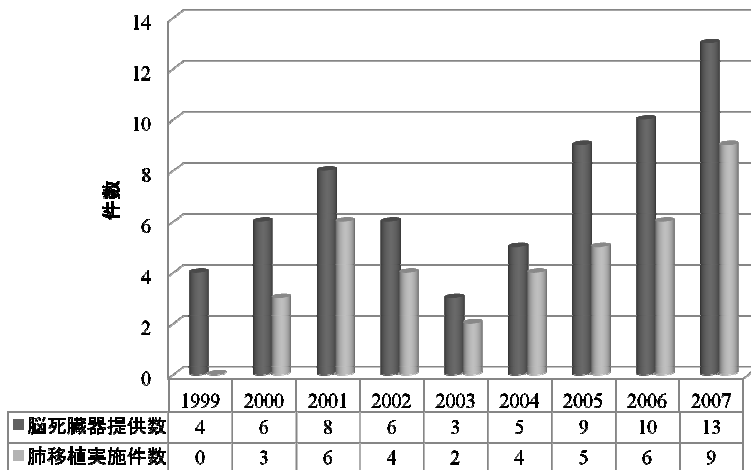


図-2 「臓器移植法」発効以来の年次脳死臓器提供数と肺移植実施数

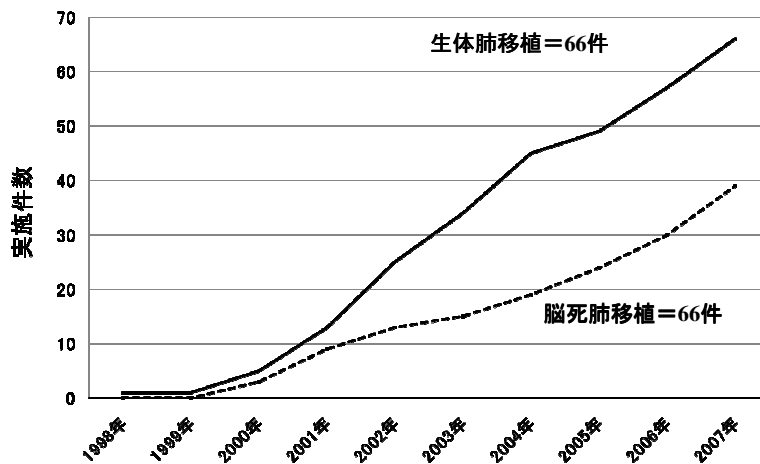


図-3 わが国における生体肺移植と脳死肺移植の年次累積施行数

か」という点が問題となるわけである。

生体肺移植を進展させた欧米のプログラムにおいては、豊富な脳死肺移植のチャンスを背景に生体肺移植が緊急的で例外的な手術として行われてきたのと比較し、わが国の最近の事情は若干異なった性格を持ちつつある。つまり、わが国の生体肺移植は最近の症例数の増加と肺移植全体における比率の上昇から緊急避難的手術と言うだけでなく、現実に採用可能な「肺移植における主要術式の一つ」とさえ認識されつつあると思われる点である（図-3）。この点、生体肝移植からスタートし、その後開始された脳死肝移植が逆に生体ドナーを得られないレシピエントに対する例外的術式と認識されているわが国の肝臓移植プログラムに類似するところがある。

今後、生体肺移植が「標準的肺移植術式」の一つとして認識されてゆくのであれば、我々肺移植実施施設はより高いレベルの安全性の下にこれを実施することを求められるかもしれない。実際、わが国の生体肺移植の歴史初期においては人工呼吸器装着に至った段階の患者への実施やヘリコプターで緊急搬送を余儀なくされた上での緊急移植など、極めて危険な状況で実施されてきたのに対し、昨今では十分な安全性を見込んだ待機手術としての実施件数も増加してきている（日本国内の肺移植実施各施設よりの情報提供による）。我々が自らの生体肺移植受け入れ基準と考えている「少なくとも脳死臓器提供を待てない生命危急の状態に陥ったと判断される」という条項は極めて曖昧な指標であるが、今後は「少なくとも耐術性が補償される十分に安全な範囲内で実施できる時期において」という補足条件が必要かもしれない。

また、肺移植そのものが救命の為の医療という意義以外に末期呼吸不全による活動性の制限（Quality of Life）を著しく高める点にも考慮する必要がある。我々の経験した2名の患者は移植後に著しく活動性が向上して前述の4歳男児患者は通常の就学を考慮するまでに、30歳女性患者は行楽や育児を含めた通常の家生活を十分に享受するまでにいたっており、それまでに苦しめられてきた呼吸困難症状から開放されている。総体的な生存期間の延長に対する生体肺移植の効果にのみ目を向けるのではなく、この目覚ましいQOL向上に対しても目を向け早めの移植実施を考察すべきである。

ただし、いたずらに早い時期における生体肺移植の実施は2名のドナーの犠牲と危険を強いるという生体肺移植の問題点に対する倫理的判断を欠かすことにもなりかねず、Risk vs Benefitのバランスには常に最大の注意を払わねばならない。我々が最初に経験した2件の生体肺移植は奇しくもTransplant Windowの両端に位置するものであり、開始されたばかりの福岡大学（生体）肺移植プロトコルに大きな課題を示してくれた。今後さらに日本で生体肺移植が進展する過程において、おそ

らく我々を含む各施設はレシピエントの耐術性に対する安全性を重視した実施基準の偏向に向かうものと思われる。あまりにもTransplant Windowの出口に近づきすぎた段階での実施の為に移植が不成功に終わってしまうことは無論受け入れがたいことではあるが、本術式がドナー2名とレシピエントの合計3名を同時に手術危険にさらす、いわば「Possible 300% mortality surgery」であることにも常に注意を払い実施基準を考察する必要がある。今後福岡大学生体肺移植プログラムが広く社会に認識される過程では、これら実施判断に対する我々自身の厳重な考察が必要であると共に、学内倫理委員会やIRBの積極的で能動的な関与が重要と思われる。

文 献

- 1) 白石武史, 平塚昌文, 宗像光輝, 巻幡 聡, 柳沢 純, 吉永康照, 山本 聡, 岩崎昭憲, 山内 靖, 三上公治, 乗富智明, 山下裕一, 久良木隆繁, 渡辺憲太郎, 佐光英人, 西川宏明, 朔啓二郎, 高松 泰, 若松信一, 田村和夫, 安元正信, 濱田孝光, 岩切重憲, 比嘉和夫, 坂本真美, 森重徳継, 岩橋英彦, 田代 忠, 久保田正樹, 岩崎敬雄, 鍋島一樹, 高石真奈美, 白日高歩/福岡大学における第一例目の脳死肺移植 福岡大学医学紀要(2007; 34(2): 131-138).
- 2) 白石武史, 平塚昌文, 宗像光輝, 樋口隆男, 柳澤 純, 巻幡 聡, 吉永康照, 山本 聡, 岩崎昭憲, 岡 陽一郎, 浅部浩史, 山内 靖, 三上公治, 乗富智明, 山下裕一, 川原克信, 岡林 寛, 吉野一郎, 住江愛子, 久良木隆繁, 渡辺憲太郎, 吉兼由佳子, 友納優子, 廣瀬伸一, 佐光英人, 西川宏明, 朔 啓二郎, 高松 泰, 田村和夫, 安元正信, 濱田孝光, 岩切重憲, 比嘉和夫, 尾籠晃司, 藤内栄太, 西村良二, 坂本真美, 寺田久子, 森重徳継, 岩橋英彦, 田代 忠, 安永 弘, 久保田正樹, 岩崎敬雄, 鍋島一樹, 高石真奈美, 白日高歩/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 福岡大学医学紀要(2007; 34(2): 139-147).
- 3) Shiraishi T, Hiratsuka M, Munakata M, Higuchi T, Makihata S, Yoshinaga Y, Yamamoto S, Iwasaki A, Yasumoto M, Hamada T, Higa K, Kuraki T, Watanabe K, Morishige N, Tashiro T, Nabeshima K, Kawahara K, Okabayashi K, Yasunaga H, Shirakusa T. /Living-donor single-lobe lung transplantation for bronchiolitis obliterans in a 4-year-old child J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Oct; 134(4): 1092-3.
- 4) 白石武史, 平塚昌文, 樋口隆男, 柳沢 純, 宗像光輝, 榎本康子, 山田哲平, 上野孝夫, 巻幡 聡, 吉永康照, 山本 聡, 岩崎昭憲, 山内 靖, 三上公治, 乗富智明, 山下裕一, 川原克信, 岡林 寛, 久良木隆繁, 藤田昌樹, 渡辺憲太郎, 佐光英人, 西川宏明, 朔 啓二郎, 濱田孝光, 岩切重憲, 比嘉和夫, 尾籠晃司, 藤内栄太, 西村良二, 坂本真美, 寺田久子, 森重徳継, 岩橋英彦, 田代 忠, 岩崎敬雄, 鍋島一樹, 高石真奈美, 白日高歩/びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症(Pulmonary lymphangiomyomatosis)に対する一肺葉生体肺移植 福岡大学における二例目の生

体肺移植手術 福岡大学医学紀要 (投稿中).

- 5) J. R. Maurer, A. E. Frost, M. Estenne, T. Higenbotam and A. R. Glanville, 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, *J Heart Lung Transplant* 17 (1998), pp. 703-709.
- 6) Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff

R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachiery JL, Glanville AR; 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 Jul ; 25 (7): 745-55.

(平成20. 2. 1受付, 20. 4.11受理)