

## Lung Transplantation for Lymphangiomyomatosis: Fukuoka University experience

So MIYAHARA<sup>1)</sup>, Takeshi SHIRAISHI<sup>1), 3)</sup>, Masafumi HIRATSUKA<sup>1), 3)</sup>,  
Jun YANAGISAWA<sup>1)</sup>, Sosei ABE<sup>1)</sup>, Asahi NAGATA<sup>1)</sup>, Jun-ichi WAKAHARA<sup>1)</sup>,  
Kaori INATOMI<sup>1)</sup>, Ryo MORI<sup>1)</sup>, Naoko IMAMURA<sup>1)</sup>,  
Toshihiko MOROGA<sup>1)</sup>, Ryu-ichi WASEDA<sup>1)</sup>, Yasuhiro YOSHIDA<sup>1)</sup>,  
Yasuteru YOSHINAGA<sup>1)</sup>, Shin-ichi YAMASHITA<sup>1)</sup>, Motokimi SHIRAISHI<sup>2)</sup>,  
Hiroshi ISHII<sup>2)</sup>, Masaki FUJITA<sup>2)</sup>, Kentaro WATANABE<sup>2)</sup>,  
Etsuko TOBO<sup>3)</sup>, Akinori IWASAKI<sup>1)</sup>

1) *Department of General Thoracic, Breast and Pediatric Surgery, Fukuoka University School of Medicine and Hospital*

2) *Department of Respiriology, Fukuoka University School of Medicine and Hospital*

3) *Center for Organ and Tissue Transplantation, Fukuoka University Hospital*

### Abstract

**Background:** Lymphangiomyomatosis (LAM) is a rare cystic disease with abnormal proliferation of smooth muscle-like cells, so called LAM cells, in the lung interstitium that results in progressive decline of lung function. Lung transplantation is the definitive treatment for patients with end stage respiratory failure of LAM.

**Patients and Methods:** Patients with LAM undergoing lung transplantation at The Fukuoka University Hospital during the year of 2005-2015 were retrospectively reviewed.

**Result:** Fifty four patients including 6 patients with LAM registered as candidates for brain death lung transplantation during the study period. Four of the 6 patients with LAM underwent brain-dead-donor single lung transplantation and 1 patient underwent living-donor one lobe lung transplantation. All patients were females with mean age of 38.5 years. The mean time from diagnosis to lung transplantation was about 8 years. There was one late death with fungal infection and the rate of successful rehabilitation was 80%. The results of lung transplantation with end-stage LAM were highly favorable than other end-stage lung disease.

**Conclusion:** Lung transplant is a feasible treatment for patients with end-stage LAM, characterized by young without other organ compromise.

**Key words:** Brain-dead-donor lung transplantation, Living-donor lung transplantation,  
Lymphangiomyomatosis

## リンパ脈管筋腫症への生体・脳死肺移植 — 福岡大学肺移植プログラムの経験 —

宮原 聡 <sup>1)</sup>	白石 武史 <sup>1),3)</sup>	平塚 昌文 <sup>1),3)</sup>
柳澤 純 <sup>1)</sup>	阿部 創世 <sup>1)</sup>	永田 旭 <sup>1)</sup>
若原 純一 <sup>1)</sup>	稲富 香織 <sup>1)</sup>	森 遼 <sup>1)</sup>
今村奈緒子 <sup>1)</sup>	諸鹿 俊彦 <sup>1)</sup>	早稲田龍一 <sup>1)</sup>
吉田 康浩 <sup>1)</sup>	吉永 康熙 <sup>1)</sup>	山下 眞一 <sup>1)</sup>
白石 素公 <sup>2)</sup>	石井 寛 <sup>2)</sup>	藤田 昌樹 <sup>2)</sup>
渡辺憲太郎 <sup>2)</sup>	當房 悦子 <sup>3)</sup>	岩崎 昭憲 <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 福岡大学病院 呼吸器・乳腺内分泌・小児外科

<sup>2)</sup> 福岡大学病院 呼吸器内科

<sup>3)</sup> 福岡大学病院 臓器移植医療センター

**要旨：**はじめに：リンパ脈管筋腫症（LAM）は稀な嚢胞性肺疾患であり，平滑筋様 LAM 細胞が増殖し閉塞性換気障害を来す。肺移植は末期呼吸不全を呈する LAM 患者への最終的な治療であり，日本は欧米諸国と比較して LAM に対する肺移植が多い。当施設での LAM への肺移植経験を報告する。

**対象と方法：**2005 年 5 月から 2015 年 12 月までに脳死肺移植待機登録をおこなった 54 例を対象とした。そのうち 7 例の LAM を抽出し背景を明らかにし，周術期間および生存率に関して LAM 症例とそれ以外の肺移植症例を比較検討した。

**結果：**脳死肺移植待機登録を行った 54 例のうち 7 例が LAM で，4 例に脳死片肺移植を実施し，脳死移植を待てずに生体肺移植を行った症例が 1 例あった。1 例は待機中で，待機中死亡が 1 例あった。性別はすべて女性で診断時の平均年齢は 38.5 歳，診断から登録までの平均期間は約 8 年であった。術後の真菌感染による遠隔期死亡が 1 例あったが，他の 4 例は完全社会復帰を果たし，5 年生存率は 80% と他の疾患群の 59.2% と比較して良好であった。

**結論：**末期呼吸不全を呈する LAM に対する生体および脳死肺移植の成績は良好である。若年女性患者が多いため耐術性に優れていることや原疾患の進行が緩徐なため，我が国の脳死肺移植における長い待機期間を生存できる可能性が高いこと等が寄与している可能性がある。

**キーワード：**生体肺移植，脳死肺移植，リンパ脈管筋腫症

### はじめに

リンパ脈管筋腫症 (Lymphangiomyomatosis/LAM) は 1919 年に Lautenbacher が結節性硬化症 (Tuberous sclerosis complex/ TSC) 患者で初めて報告し<sup>1)</sup>，本邦では 1970 年にびまん性過誤腫性肺脈管筋腫症として初めて報告された<sup>2)</sup>。LAM はそのほとんどが妊娠可能年齢の女性に発症し，非遺伝性の孤発性 LAM (sporadic LAM, S-LAM) と常染色体優性遺伝の TSC に伴う LAM (TSC-LAM) に分類される。肺障害の病態の基本は，平滑筋様の LAM 細胞が肺嚢胞壁，胸膜，細気管支，血管周囲，体軸リンパ節で増殖し組織破壊を引き起こし閉塞性換気障害を来すことであり，末期呼吸不全

症例の根本的治療は肺移植しかない。LAM への肺移植は 1984 年に初めて報告され<sup>3)</sup>，その稀少性から国際的には全脳死肺移植の約 1% にとどまっているが<sup>4)</sup>，本邦では脳死肺移植実施疾患の第一位であり，全体の約 4 分の 1 (26%) を占めている<sup>5)</sup>。LAM の肺移植成績は国際的にみても他の疾患群と比較して良好であることが示されており<sup>6,7)</sup>，当施設でも生体・脳死肺移植術後の成績は良好である。

本稿では 2005 年の福岡大学肺移植プログラム認可後 10 年の，LAM に対する肺移植経験を報告する。

### 対象と方法

第一例目の脳死肺移植待機登録を行った 2005 年 5 月

から2015年12月の10年間で、54例が脳死肺移植待機登録を完了し、LAMによる末期呼吸不全患者は7例であった。これら7症例の診断時年齢や術前の合併症、登録時の呼吸機能、運動耐容能など臨床的背景を調査し、待機期間や周術期死亡、社会復帰率と5年生存に関して全移植待機登録症例からLAMを除いた非LAM群と比較検討を行った。なお、本研究は当院の倫理委員会で承認され、研究機関の長からの許可を得ている。

## 結 果

7例の肺移植待機登録症例に対し、2016年3月の時点で4例に脳死肺移植が実施された。これらの患者背景を表1に示す。全例女性で、診断時年齢は32-48歳(平均38.5歳)、S-LAMが6例でTSC-LAMが1例、術

前の合併症として気胸を5例、腹腔内リンパ管腫を2例、腎血管筋脂肪腫を1例に認めた。脳死肺移植待機登録時の呼吸機能はFVC 1.21-2.95 L (平均2.28L), %FVC 42.2-97.7% (平均75.9%), FEV1.0 0.42-1.03L (平均0.64L), %FEV1.0 15.4-38.7% (平均24.9%) であり、6分間歩行距離 / 最低SpO2はそれぞれ190-365m (平均273m), 79-93% (平均87.5%) であった。全例がすでに24時間の酸素療法を必要とし、HJ-IV以上の呼吸不全状態であった。LAM診断から登録までは589 - 4506日(平均2888日)であった。これらの4例の移植実施までの待機期間は39-1681日(平均767日)であった。また呼吸不全の進行により脳死肺移植を待てないと判断された1例には生体肺移植が実施された。一方、原病の進行による待機中死亡が1例に発生し、現在もなお1例が待機を続けている。待機中死亡の1例(表2, 症例1)は33歳女性であったが、脳死肺移植待機登録後11か月頃より呼吸不全の

表1 脳死肺移植登録を行った肺リンパ脈管筋腫症 (LAM) 患者背景

診断時年齢	38.5±5.5
診断から肺移植までの期間 (日)	2888.5±1483.1 (589-4506)
術前 LAM 合併症	
気胸	5
乳び胸	0
腹腔内リンパ管腫	2
腎血管筋脂肪腫	1
呼吸機能	
努力性肺活量 (L)	2.28±0.60 (1.21-2.95)
%努力肺活量 (%)	75.9±19.9 (42.2-97.7)
一秒量 (L)	0.64±0.20 (0.42-1.03)
一秒率 (%)	24.9±7.52 (15.4-38.7)
6分間歩行テスト	
距離 (m)	273±57.9 (190-365)
SpO2 最低値 (%)	87.5±4.68 (79-93)
修正 MRC 呼吸困難スケール	
I	0
II	3
III	3
IV	1
肺移植手術	
脳死肺移植	4
生体肺移植	1

表2 脳死肺移植登録を行った LAM 7 症例の転機

症例	登録時年齢	肺移植手術	診断時の合併症	生死 (登録からの期間)
1	34	—	気胸, 腹腔内リンパ管腫	待機中死亡 (10 か月)
2	32	脳死肺移植	気胸	生存 (99 か月)
3	44	脳死肺移植	気胸	死亡 (6 か月)
4	48	脳死肺移植	腎血管筋脂肪腫	生存 (23 か月)
5	39	—	なし	待機中 (66 か月)
6	40	脳死肺移植	気胸, 腹腔内リンパ管腫	生存 (15 か月)
7	33	生体肺移植	気胸	生存 (61 か月)

表3 脳死肺移植登録を行った LAM 群と他疾患群の比較

	待機中死亡 (%)	肺移植実施 (数) (%)	手術関連死亡 (%)	社会復帰 (%)
LAM	1 (14.2)	5 (71.4)	0 (0)	4 (80)
非 LAM	20 (37.0)	17 (31.4)	2 (9.1)	15 (88.2)

急激な悪化を来し、緊急の生体肺移植が計画された。しかしこの準備中に両側の緊張性気胸を発症し死亡されたものであった。また、肺移植を実施した5例のうち1例が移植肺の化膿症で術後約半年で死亡した(表2, 症例3)。

福岡大学肺移植プログラムにおける肺移植待機患者の LAM の脳死肺移植待機死亡率, 手術関連死亡率, 移植後社会復帰率を表3に示す。LAM 群の待機中死亡率, 手術関連死亡率はそれぞれ 14.2%, 0%であり, 非 LAM 群(それぞれ 37.0%, 9.1%)と比較して良好な結果であった。また LAM 群の5年生存率は 80%であった(図1)。

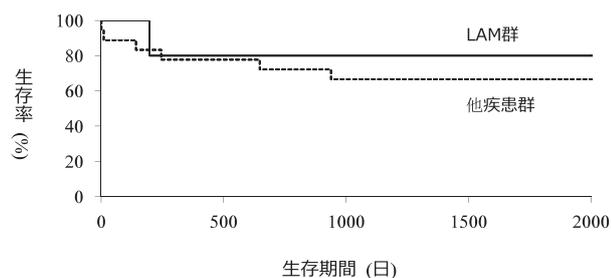


図1 肺移植後生存率の比較  
LAM 群の5年生存率は 80%であったのに対して, 他疾患群は 61.1%であった。

### 考 察

LAM は全身疾患である。病変部位や進展度, 気胸や乳び胸, 乳び腹水などの臨床症状は症例により異なるが, 生命予後に最も重要なのは肺病変の進行度である。妊娠可能女性に発症することが多いため, その発症と進行には女性ホルモンの関与が推測され偽閉経療法が行われることが多かったが, 効果に関しては否定的な見解も多く末期呼吸不全の症例への適応はその副作用から慎重にならざるを得なかった<sup>8,9,10</sup>。1970年代にマクロライド系抗生物質として見出された放線菌 *Streptomyces hygroscopicus* の代謝産物であるラパマイシンが, 細胞の分裂や増殖, 生存などを調整する哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 (mammalian target of rapamycin: mTOR) の作用を阻害することで LAM の進行を抑制する (CAST 試験) ことが明らかとなった<sup>11</sup>。2006年に開始された国際多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験 (MILES 試験) でも肺機能の改善効果と安全性が確

認できた<sup>12</sup>ことを受けて, 2014年12月に LAM に対する世界初の薬剤としてシロリムスの使用が開始された。シロリムスは呼吸機能の安定化と合併症の減少が期待できるため<sup>13</sup>, LAM の標準的治療となると思われる。さらには肺移植を必要とする末期呼吸不全にまで至った症例への効果も報告されていることから<sup>7</sup>, 移植待機中死亡を減らすことが可能性がある。しかしながら完成された器質的变化をこれらの薬剤で改善させることは期待出来ず, QOL の拡大や救命のためには肺移植が唯一の手段であることに変わりはない。

脳死肺移植の術式には「両側片肺移植」と「右もしくは左片肺移植」の2種類があり, 脳死ドナーの少ない本邦では移植件数を最大とするため, 可能な限り「右もしくは左片肺移植」が採用される。LAM は非感染性, 非肺高血圧性の疾患という点で典型的な「片肺移植適応疾患」であり, 「右もしくは左片肺移植」が行われることが多い。本邦における LAM の肺移植待機登録数は 2014年3月までのべ98例あり, そのうち53例の脳死肺移植(両側片肺; 5例, 右もしくは左片肺移植; 48例)と, 4例の生体肺移植が実施された<sup>7</sup>。術後生存率は1年生存率 86.7%, 3年生存率 82.5%, 5年生存率 73.7%, 10年生存率 73.7%であり, 海外と比較しても良好な成績である<sup>6</sup>。当施設では過去10年間に1例の生体肺移植と4例の脳死片肺移植が LAM 症例に対して実施されたが, 全国の成績と遜色ない結果であった。

症例7(表2)は当科での LAM に対する初めての生体肺移植症例であり, 生体肺移植としては非典型的な一肺葉移植となった。レシピエントが成人の場合, 生体肺移植は通常, 健常な成人2名からそれぞれ左右のいずれかの下肺葉の提供をうけ, レシピエントの両側肺全摘後に両側に下葉移植を行う。しかし本症例ではドナーが一人しか確保できなかったこと, 候補者とレシピエントとの体格差が大きくドナーの右下肺葉のみでレシピエントの全肺容量の50%を超えていたことから右肺全摘後に右肺下葉移植を行ったものである。当時, 一肺葉移植は世界で7例の報告があったがいずれも小児への一肺葉移植の報告であり, 本症例が成人間の一肺葉移植としては世界初の症例であった。現在, 術後9年が経過しているが酸素 free で生活されている。脳死片肺移植術を実施した全4例中3例は, 周術期の経過は良好でそれぞれ術後5年半, 2年4か月, 1年8か月が経過しているが酸素吸入を必要とすることなく全例が社会復帰を果たして

おり、症例数は少ないものの他施設と遜色ない成績を収めることが出来ている。

既述したように、LAM に対する肺移植は他の疾患に対する肺移植よりも遠隔成績は良好とされている。これにはいくつかの理由が考えられるが、若年の患者が多く、非感染性、非肺高血圧性であるため耐術能に優れているのがその一因と考えられる。また特発性間質性肺炎などの急激な進行を来す肺移植適応疾患と比較して LAM が緩徐な進行を来すことも理由の一つであろう。同じ理由で移植待機中死亡も比較的少なく、本邦での LAM 患者における脳死肺移植待機中死亡はわずか 9% である。一方、当科の肺移植プログラム初期 10 年の成績で報告されている全 54 例の待機中死亡は 42.9%、手術関連死亡は 10.0% であった<sup>14)</sup>。

しかしながら LAM は全身疾患であるために肺移植後に肺以外の合併症に悩まされることも少なくない。特に乳び胸は術後の管理を複雑にする<sup>15,16)</sup>。症例 3 は術後 1500ml/ 日以上の乳びが連日排出され、低たんぱく血症、低アルブミン血症、循環血液量の減少を引き起こした。前述の偽閉経療法やサンドスタチンの投与も行ったが著効せず、当時は保険適応でなかったシロリムスの投与を行い一時的な軽快は得られたものの、長期に及ぶ胸腔ドレナージが必要で、最終的には感染症を引き起こした症例であった。現在では LAM に対するシロリムスの投与が可能になったため、今後は同剤の LAM 特有の術後合併症に対する効果も期待できる。

また当施設では幸い経験していないが、肺移植後の LAM 再発についての報告がある。これまでに国内で 2 例の脳死片肺移植、2 例の脳死両肺移植後に再発が報告されており、このうち剖検例 3 例では病理学的な再発が確認されていることから、稀ではあるが肺移植術後の LAM 再発にも注意する必要がある<sup>17)</sup>。

2009 年の臓器移植改正以来、脳死下臓器提供の数は増加しているものの、平均移植待機期間は 2.5 年程度であり待機中死亡が未だ多い。LAM は若年女性に発症し緩徐な自然経過をたどるため長期期間を待機することが可能で、片肺移植、両肺移植いずれも適応可能なため肺移植の恩恵を受けやすい疾患群である。今後、症例数を重ねて更なる成績の向上を目指したい。

## 引用文献

- 1) Lautenbacher R: Dysembriomes metotiques des reins, carcinose submilieure aigue puomom avec amphyseme generalize et double pneumothorax. *AnnMed Interne (Paris)* 5: 435-450, 1918.
- 2) 山中晃, 斎木茂樹: びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症: 慢性閉塞性肺疾患鑑別のために. *肺と心* 17: 171-181, 1970.
- 3) Estenne M, de Francquen P, Wellens F, Leclerc JL, Vanderhoeft P, Yernault JC, Primo G. Combined heart-and lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *Lancet* 1: 275, 1984.
- 4) Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Lund LH, Rahmel AO, Stehlik J. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirtieth adult lung and heart-lung transplant report - 2013; Focus theme: Age. *J Hear Lung Transplant* 32: 965-78, 2013.
- 5) Sato M, Okada Y, Oto T, Minami M, Shiraishi T, Nagayasu T, Yoshino I, Chida M, Okumura M, Date H, Miyoshi S, Kondo T; Japanese Society of Lung and Heart-Lung Transplantation. Registry of the Japanese Society of Lung and Heart-Lung Transplantation: official Japanese lung transplantation report, 2014. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 62: 594-601, 2014.
- 6) Kpodonu J, Massad MG, Chaer R a., Caines A, Evans A, Snow NJ, Geha AS. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Hear Lung Transplant* 24: 1247-53, 2005.
- 7) Ando K, Okada Y, Akiba M, Kondo T, Kawamura T, Okumura M, Chen F, Date H, Shiraishi T, Iwasaki A, Yamasaki N, Nagayasu T, Chida M, Inoue Y, Hirai T, Seyama K, Mishima M; Respiratory Failure Research Group of Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare. Lung Transplantation for Lymphangioleiomyomatosis in Japan. *PLoS One*, 15; 11: e0146749, 2016.
- 8) Traveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 126: 1867-1874, 2004.
- 9) Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 527-533, 1995.
- 10) Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis: Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 323: 1254-1260, 1990.
- 11) Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, Schmithorst VJ, Labor T, Brody AS, Bean J, Salisbury S, Franz DN. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*, 358: 140-151, 2008.

- 12) McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Champman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3<sup>rd</sup>, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Traveira-DaSilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC; National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 28; 364: 1595-1606, 2011.
- 13) Ando K, Kurihara M, Kataoka H, Ueyama M, Togo S, Sato T, Doi T, Iwakami S, Takahashi K, Seyama K, Mikami M. Efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Investig* 51: 175-183, 2013.
- 14) 白石武史, 平塚昌文, 柳沢純, 宮原 聡, 樋口隆男, 阿部創世, 宮原尚文, 永田 旭, 吉永康照, 濱武大輔, その他. 福岡大学肺移植プログラム初期10年の成績. 福岡大学医学紀要. 43: 1-10, 2016.
- 15) Machuca TN, Losso MJ, Camargo SM, Schio SM, Melo IA, Hochegger B, Felicetti JC, Camargo JJ. Lung Transplantation for Lymphangioleiomyomatosis: Single-Center Brazilian Experience with No Chylothorax. *Transplant Proc.* 43, 236-238, 2011.
- 16) Ussavarungsi K, Hu X, Scott JP, Erasmus DB, Mallea JM, Alvarez F, Lee AS, Keller CA, Ryu JH, Burger CD. Mayo clinic experience of lung transplantation in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med.* 109: 1354-1359, 2015.
- 17) Lee AS, Keller CA, Ryu JH, Burger CD. Mayo clinic experience of lung transplantation in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med.* 109: 1354-1359, 2015.

(平成 28. 4. 9 受付, 平成 28. 9. 5 受理)

「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態：なし」