

The First Registry of the Fukuoka University Hospital Lung Transplantation Program (2005-2015)

Takeshi SHIRAISHI^{1), 3)}, Masafumi HIRATSUKA^{1), 3)}, Jun YANAGISAWA¹⁾,
Sou MIYAHARA¹⁾, Takao HIGUCHI¹⁾, Sousei ABE¹⁾,
Naofumi MIYAHARA¹⁾, Asahi NAGATA¹⁾, Yasuteru YOSHINAGA¹⁾,
Daisuke HAMATAKE¹⁾, Yasuhiro YOSHIDA¹⁾, Ryuichirou HIROSE¹⁾,
Hiroki KAI¹⁾, Hideto MEI¹⁾, Ayako YAGUCHI¹⁾,
Yasuko ENOMOTO¹⁾, Shinichi YAMASHITA¹⁾, Akinori IWASAKI¹⁾
Tomoaki NORITOMI^{2), 3)}, Yuichi YAMASHITA^{2), 3)}, Etsuko TOUBOU³⁾
Kenji SHIGEMATSU⁴⁾, Kouhei IWASHITA⁴⁾, Ken YAMAURA⁴⁾
Masaki FUJITA⁵⁾, Hiroshi ISHII⁵⁾, Motokimi SHIRAISHI⁵⁾,
Kentaro WATANABE⁵⁾, Hideichi WADA⁶⁾, Noritoshi MINEMATSU⁶⁾,
Tadashi TASHIRO⁶⁾, Hiroaki NISHIKAWA⁷⁾, Hideto SAKOH⁷⁾,
Yusuke FUKUDA⁷⁾, Keijiro SAKU⁷⁾, Kouji OGOMORI⁸⁾,
Hiroaki KAWASAKI⁸⁾, Makoto HAMASAKI⁹⁾, Kazuki NABESHIMA⁹⁾
Yoshizumi YAO¹⁰⁾, Masashi INOUE¹¹⁾, Joji TOKUDA¹¹⁾,
Shigenori NISHIMURA¹¹⁾, Etsuji SHIODA¹¹⁾, Chika YAMAMOTO¹²⁾,
Koujiro FUTAGAMI¹²⁾, Katsunobu KAWAHARA¹³⁾, Takayuki SHIRAKUSA¹³⁾

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

²⁾ *Department of Gastroenterological Surgery, Fukuoka University Hospital*

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

⁴⁾ *Department of Anesthesia, Fukuoka University Hospital*

⁵⁾ *Department of Respiriology, Fukuoka University Hospital*

⁶⁾ *Department of Cardiovascular Surgery, Fukuoka University Hospital*

⁷⁾ *Department of Cardiology, Fukuoka University Hospital*

⁸⁾ *Department of Psychiatry, Fukuoka University Hospital*

⁹⁾ *Department of Pathology, Fukuoka University Hospital*

¹⁰⁾ *Division of Medical Engineering, Fukuoka University Hospital*

¹¹⁾ *Department of Rehabilitation, Fukuoka University Hospital*

¹²⁾ *Department of Pharmacology, Fukuoka University Hospital*

¹³⁾ *Fukuseikai Hospital*

Abstract

Background: The Japanese Organ Transplant Law which took effect in 1997 allowed the procurement of human organs from brain dead donor for the purpose of organ transplantation. At the beginning (1998) when Japanese lung transplantation program started according to this law, only four institutes were authorized to perform lung transplantation including Tohoku, Kyoto, Osaka, and Okayama University Hospitals. Fukuoka University hospital was authorized together with Nagasaki University to start lung transplantation in Kyusyu at 2005. The first brain dead- and living related lung transplantation was carried out successfully at Fukuoka University in 2006. This is a first registry report of the Fukuoka University Lung Transplant Program during the year of 2005-2015.

Patients and Method: Forty nine candidates were registered and listed for lung transplantation from the brain dead donor (LTx-BDD) at Fukuoka University Hospital during May 2005 to May 2015. The average age was 45.8 years old, and the male to female ratio was 32:17. Twenty candidates were enrolled from outside prefecture of Fukuoka (40.8%). As for the underlying disease, indication for lung transplantation were the followings; idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) and other interstitial pneumonia, 30 (61.2%); pulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM), 7 (14.3%); pulmonary emphysema, 4 (8.2%).

Result: Among 49 registered candidates, 16 patients were performed LTx-BDD, and the other two patients were done lung transplantation from living donor (LTx-LD) because functional deterioration after LTx-BDD registration was extremely rush so that waiting for donation from brain dead donor was thought to be unrealistic within the limited time frame. LTx-LD were also performed for other two patients without LTx-BDD registration, thus total 20 lung transplants (16 LTx-BDD and 4 LTx-LD) were performed during this period. Twenty-one candidates deceased because of the deterioration of primary pulmonary or other concomitant diseases (42.9%). There were two deaths (1 LTx-BDD and 1 LTx-LD) within 30 days after surgery. Major postoperative complications occurred in 8 patients with a morbidity rate of 44.4%. Those included 5 infectious complications, 2 bronchial anastomotic stenosis, and 1 stenosis at pulmonary artery anastomosis. Among 18 perioperative survivors, 15 cases were completely recovered and returned to normal life without oxygen therapy (75%). There were four late deaths and overall survival rate of those 20 cases at 1 and 5 years was 73.4 and 56.6%, respectively.

Conclusion: Major indication of lung transplant candidate at Fukuoka University Hospital was idiopathic interstitial pneumonia. According to the patients who were performed LTx-BDD or -LD, more than 50% of patients were IIP's disease. Long term survival of entire cases at 5 years of 56.6% was similar to international registry report. However Japanese national registration data including all 9 institutes demonstrated superior result rather than international data with the 5 year survival of 73.7% currently. Thus, strong effort to follow this superior result is expected for each hospital especially newly registered institutes.

Key words: Lung Transplantation, Brain death, Brain dead donor, Living donor, Pediatric lung transplantation

福岡大学肺移植プログラム初期 10 年の成績

白石 武史 ^{1), 3)}	平塚 昌文 ^{1), 3)}	柳澤 純 ¹⁾
宮原 聡 ¹⁾	樋口 隆男 ¹⁾	阿部 創世 ¹⁾
宮原 尚文 ¹⁾	永田 旭 ¹⁾	吉永 康熙 ¹⁾
濱武 大輔 ¹⁾	吉田 康浩 ¹⁾	広瀬龍一郎 ¹⁾
甲斐 裕樹 ¹⁾	目井 秀門 ¹⁾	矢口 綾子 ¹⁾
榎本 康子 ¹⁾	山下 眞一 ¹⁾	岩崎 昭憲 ¹⁾
乗富 智明 ^{2), 3)}	山下 裕一 ^{2), 3)}	當房 悦子 ³⁾
重松 研二 ⁴⁾	岩下 耕平 ⁴⁾	山浦 健 ⁴⁾
藤田 昌樹 ⁵⁾	石井 寛 ⁵⁾	白石 素公 ⁵⁾
渡辺憲太郎 ⁵⁾	和田 秀一 ⁶⁾	峰松 紀年 ⁶⁾
田代 忠 ⁶⁾	西川 宏明 ⁷⁾	佐光 英人 ⁷⁾
福田 佑介 ⁷⁾	朔 啓二郎 ⁷⁾	尾籠 晃司 ⁸⁾
川崎 弘詔 ⁸⁾	濱崎 慎 ⁹⁾	鍋島 一樹 ⁹⁾
八尾 好純 ¹⁰⁾	井上 雅史 ¹¹⁾	徳田 壤二 ¹¹⁾
西村 繁典 ¹¹⁾	塩田 悦仁 ¹¹⁾	山本 知佳 ¹²⁾
二神幸次郎 ¹²⁾	川原 克信 ¹³⁾	白日 高歩 ¹³⁾

- 1) 福岡大学病院呼吸器・乳腺内分泌・小児外科
- 2) 福岡大学病院消化器外科
- 3) 福岡大学病院臓器移植医療センター
- 4) 福岡大学病院麻酔科
- 5) 福岡大学病院呼吸器内科
- 6) 福岡大学病院心臓血管外科
- 7) 福岡大学病院心臓血管内科
- 8) 福岡大学病院精神神経科
- 9) 福岡大学病院病理部
- 10) 福岡大学病院臨床工学センター
- 11) 福岡大学病院リハビリテーション部
- 12) 福岡大学病院薬剤部
- 13) 医療法人福西会 福西会病院

要旨：はじめに：「臓器の移植に関する法律；1997」の制定によって我が国でも脳死肺移植が可能となった。1998年には東北・京都・大阪・岡山大学が初期認定施設として脳死肺移植を開始したが、2005年には九州でも福岡・長崎の両大学が追認定され、九州における肺移植の実施が可能となった。福岡大学では2006年10月に最初の脳死肺移植が、11月には生体肺移植が実施された。福岡大学における初期10年間の結果を報告する。

対象と方法：2005年5月から2015年5月までに49名が福岡大学で脳死肺移植待機登録をされた。平均年齢は45.8歳、男女比は32：17であった。福岡県外の登録患者は20名（41.7%）であった。原疾患は、特発性間質性肺炎（IIP's）が最多の30名（61.2%）で、肺リンパ脈管筋腫症（14.3%）、肺気腫（8.2%）が続いた。

結果：現在までに16名（32.7%）が脳死肺移植（両肺2例、片肺14例）を受け、2名が脳死臓器提供を待たずに生体肺移植を受けた。この他に2名が脳死肺移植未登録で生体肺移植を受けた。原疾患の悪化による待機死亡は21名（42.9%）で、手術関連死亡（30日以内）は脳死肺移植と生体肺移植の各々1例に発生した。周術期生存18例のうち、合併症が8例（44.4%）に発生したが、内訳は感染性合併症が5例、気管支吻合部狭窄が2例、肺動脈吻合部狭窄が1例であった。酸素吸入を必要としない全快退院は15例（75%）であった。15例のうち13例が社会復帰し、2例はリハビリテーション中である。4例が晩期死亡され、全症例の1年、5年生存率はそれぞれ73.4、56.6%であった。

結論：福岡大学の肺移植登録患者の特徴は、特発性間質性肺炎とその他の間質性肺炎の割合が高いことであった。肺移植実施数においても脳死肺移植の8例（50%）、生体肺移植の1例が同疾患に対して実施された。現時点（2015年9月）の肺移植全体の術後5年生存率は56.6%であり、これは国際心肺移植学会の報告（2012）の5年生存率（53%）とほぼ同水準であった。しかし、我が国最初のRegistry report（2008）では5生率が脳死肺移植で57%とされたものの、これは年次改善して現在は73.7%に達している。後期認定施設としては国際水準に止まらずこの成績に追随し、九州での安定した肺移植医療の構築に努力する必要がある。

キーワード：脳死肺移植、生体肺移植、脳死ドナー、生体ドナー、小児肺移植

はじめに

「臓器の移植に関する法律（臓器移植法；1997年）」の制定によって我が国でも脳死ドナーからの臓器提供が可能となり、心臓・肺臓・肝臓の死体臓器移植が開始された。現在、これらの脳死臓器移植は各移植関連学会協議会による認定を受けた施設でのみ実施が許されており、肺移植に関しては1997年の同法制定時に4大学病院（東北大・京大・大阪大・岡山大）が認可された（1998年）。その後認定施設の拡充が図られ、2005年には獨協・福岡・長崎の各大学が、さらに2014年には千葉、東京大学が追加認定され、現在は全国で9施設が同法の下に脳死肺移植に取り組んでいる。また、大阪大・東北大・国立循環器病センターでは心肺同時移植が認可されており、「肺」あるいは「心肺」の移植という点では現在10施設が認定されている。一方、生体肺移植は同法の制限を受けるものではないが、治療の特殊性から上記の脳死肺移植認定施設でのみ実施されている。

脳死肺移植を希望する患者は各認定施設で所定の検査を受けたのちに「中央肺移植検討委員会」で適応に関する評価を受け、適応と判断された場合は日本臓器移植ネットワークに待機登録を行う。その後は適合臓器の提供を待ち、移植実施に至ることになる。我が国で最初の肺移植は1998年に生体肺移植として岡山大学で実施され、脳死肺移植の第1例目は2000年に一人のドナーから片肺ずつを2名のレシピエントに移植する形で東北大と大阪大で実施された。

福岡大学では2005年5月から九州一円の適応患者受け入れを開始し、2006年10月には九州で最初の脳死肺移植が実施された⁽¹⁾。また、臓器提供を待てない緊急の患者や小児の患者に対しては生体肺移植を実施する方針をとり、2006年11月には九州で最初の生体肺移植が行われた⁽²⁾。その後10年で延べ49名が福岡大学で脳死肺移植登録をおこない、20例の肺移植（脳死肺移植16例、生体肺移植4例；2015年9月1日現在）が実施されている。本稿では福岡大学肺移植プログラムにおける初期10年の脳死・生体肺移植の結果を報告する。

対象と方法

福岡大学における脳死肺移植登録

福岡大学の第1例目の脳死肺移植登録は、2005年12月に28歳女性のびまん性汎細気管支炎患者（Diffuse Panbronchiolitis; DPB）に対して行われた。以後2015年9月までの49名の脳死肺移植登録患者の、平均年齢は45.8歳、男女比は32：17であった。原疾患は特発性間質性肺炎およびその他の間質性肺炎が最

多の30名（61.2%）であり、肺リンパ脈管筋腫症（Lymphangiomyomatosis; LAM）（14.3%）、肺気腫（8.2%）がこれに続いた。患者居住地は長崎県と宮崎県以外の九州全域にわたったが、沖縄県を含む福岡県外の登録患者は20名（40.8%）であった（表1）。新規登録患者の年次数は平均4.5名であり、過去10年間ほぼ一定していた（図1）。

表1 福岡大学の脳死肺移植登録患者

脳死肺移植登録総数（2005-2015） 49名		
年齢	45.8±12.4	
性別（男/女）	32/17	
原疾患	患者数	%
特発性間質性肺炎 およびその他の間質性肺炎	30	(61.2)
肺リンパ脈管筋腫症	7	(14.3)
肺気腫	4	(8.2)
瀰漫性汎細気管支炎	3	(6.1)
閉塞性細気管支炎	2	(4.1)
肺好酸球性肉芽腫症	1	(2.0)
その他	2	(4.1)
患者居住地		
県内	29	(59.2)
県外	20	(40.8)

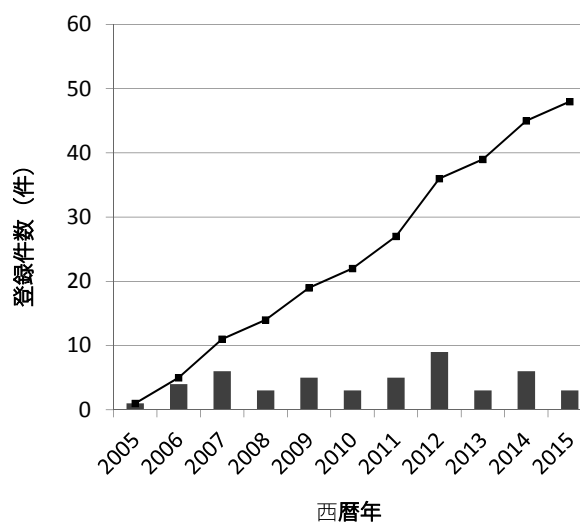


図1 福岡大学病院における脳死肺移植待機登録数の年次推移年登録数（棒グラフ）と累積数（折れ線グラフ）の推移

結 果

脳死肺移植登録患者49名のうち、2015年9月までに16名（32.7%）に脳死肺移植を実施した。また、2名が登録後の病状の悪化により脳死臓器提供を待てないと判

断され、生体肺移植を受けた。このほかに 2 名が脳死肺移植未登録で生体肺移植を受けたが、これは脳死肺移植登録を行う時間的余裕すらなく、緊急に生体移植を実施する必要があった症例であった。この 2 名のうち 1 名は、当時脳死臓器提供を受けることが事実上不可能であった幼児 (4 歳) の患者であった (2006 年)^(2,4)。従って、脳死肺移植は 16 例 (両肺移植 2 例, 片肺移植 14 例) に、生体肺移植は総計で 4 例 (両側肺葉移植 1 例, 一側肺葉移植 3 例) に行われた。この間、原疾患の悪化や併発症で待機中に死亡された登録患者は 21 名 (42.9%) であり、現在のところ 10 名が引き続き脳死肺移植を待機中である (表 2)。

全症例中の手術関連死亡 (30 日以内) は脳死肺移植と生体肺移植のそれぞれ 1 例の計 2 例に発生し、脳死・生体肺移植全体の手術死亡率は 10% であった (脳死肺移植の手術死亡率は 6.3%)。手術関連死亡 2 例のうち 1 例 (脳死肺移植例) は、骨髄移植後の移植片対宿主病による肺障害に対する両肺移植症例であり、高度な胸膜癒着の剥離面からの出血が人工心肺下で制御困難となり、移植肺の機能不全および循環不全により術後 1 日目に死亡された。生体肺移植の手術関連死亡例は、放射線肺障害 (肺線維症) による呼吸不全に対して生体一肺葉移植が実施された症例であった。術直後に重篤な PGD (Primary Graft Dysfunction) を併発し、術翌日より ECMO (Extracorporeal membrane oxygenator) が再装着されたが離脱できず、術後 10 日目に死亡された。

表 2 福岡大学における脳死肺移植登録患者の帰趨

	症例数	
脳死肺移植登録総数	49	
脳死肺移植実施	16	(32.7%)
特発性間質性肺炎 (およびその他の間質性肺炎)	8	
リンパ脈管筋腫症	4	
閉塞性細気管支炎	2	
肺気腫	1	
瀰漫性汎細気管支炎	1	
生体肺移植実施 (脳死移植登録後)	2	(4.1%)
その他の間質性肺炎	1	
リンパ脈管筋腫症	1	
待機中死亡	21	(42.9%)
待機中 (2015 年 5 月現在)	10	(20.4%)
脳死肺移植非登録での生体肺移植実施	2	
その他の間質性肺炎	1	
閉塞性細気管支炎	1	

周術期生存 18 例のうち、重篤な合併症が 8 例に発生した (44.4%) (表 3)。このうち、感染性の合併症は片肺移植の 5 例に発生した (肺化膿症 4 例; うち自己肺 2 例, 移植肺 2 例, および移植側の胸膜炎 1 例)。残存自己肺に肺化膿症を来した 2 例は、それぞれ肺葉切除 (症例 # 4) あるいは残存自己肺の肺全摘 (症例 # 11) を余儀なくされた。この 2 例はいずれも特発性肺線維症に

表 3 周術期生存例の合併症とその対策

#	性別	原疾患	年齢	術式	周術期合併症	合併症に対する処置	転帰 (退院時)
1	男	BO	31	脳死左片肺移植	重篤な合併症なし	(-)	家事労働復帰 (酸素不要)
2	男	BO	4	生体左下葉	重篤な合併症なし	(-)	就学 (酸素不要)
3	女	LAM	32	生体右下葉	重篤な合併症なし	(-)	家事労働復帰 (酸素不要)
4	男	IIPs	56	脳死右片肺移植	自己肺化膿症・気管支吻合部狭窄	対側肺肺葉切除・Dumon stent 挿入	家事労働復帰 (酸素不要)
5	男	IIPs	59	脳死左片肺移植	重篤な合併症なし	(-)	家事労働復帰 (酸素不要)
6	男	DPB	19	脳死両肺移植	気管支吻合部狭窄	吻合部バルーンプジー	就労 (酸素不要)
7	女	LAM	32	脳死左片肺移植	重篤な合併症なし	(-)	復職 (酸素不要)
8	女	LAM	44	脳死左片肺移植	肺動脈吻合部狭窄・移植肺化膿症	肺動脈ステント・肺膿瘍ドレナージ	在院死亡 (7 ヶ月)
9	男	IIPs	57	脳死左片肺移植	パーキンソン病発症	内科的治療	家事就労 (酸素不要)
10	女	IIPs	19	生体両肺葉移植	心不全・腎不全	内科的治療	在院死亡 (5 ヶ月)
11	男	IIPs	52	脳死右片肺移植	対側自己肺アスペルギルス症	対側肺全摘	入院加療中
12	女	IIPs	59	脳死左片肺移植	重篤な合併症なし	(-)	部分就労 (酸素不要)
13	女	LAM	48	脳死右片肺移植	重篤な合併症なし	(-)	家事就労 (酸素不要)
14	男	IIPs	54	脳死右片肺移植	移植側胸膜炎 + 肋骨骨髓炎	胸腔ドレナージ・抗生物質	復職 (酸素不要)
15	女	LAM	40	脳死右片肺移植	重篤な合併症なし	(-)	家事就労 (酸素不要)
16	男	EMP	59	脳死左片肺移植	移植肺化膿症	膿瘍腔開窓	リハビリ中 (酸素不要)
17	男	IIPs	54	脳死右片肺移植	重篤な合併症なし	(-)	家事就労 (酸素不要)
18	男	IIPs	60	脳死左片肺移植	重篤な合併症なし	(-)	リハビリ中 (酸素不要)

BO; bronchiolitis obliterans, LAM; lymphangioleiomyomatosis, IIPs; idiopathic interstitial pneumonias, EMP; emphysema

対する片肺移植症例であり、線維化した自己肺内の嚢胞性変化部位に感染を発症したものであった。気管支吻合部狭窄は2例に発生し、1例は複数回の気管支鏡バルーンプジーで(症例#6)、もう1例はDumon stent挿入(症例#4)を余儀なくされたが、Stentは挿入後約3ヶ月で抜去が可能であった⁽⁵⁾。また肺動脈吻合部狭窄が1例に発生し、血管ステントが挿入された(症例#8)。酸素吸入を必要としない状態で全快退院した症例は15例(75%)であり、うち13例が復職・復学あるいは完全家事就労に復帰し、2例は社会復帰へ向けリハビリ中である。全快退院後に4例が晩期死亡されたが、死因は悪性腫瘍1例、サイトメガロ感染1例(消化管粘膜感染による潰瘍出血)、肺胞蛋白症の発症(移植肺)1例、移植肺の化膿症1例であった⁽⁶⁾。全症例の1年、5年生存率はそれぞれ73.4%、56.6%であり、脳死肺移植単独では79.3%、55.5%であった(図2)。

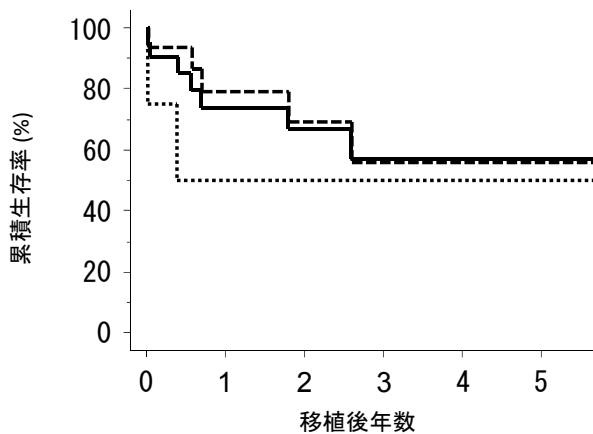


図2 肺移植後生存曲線
肺移植全例(20例)(実線)および、脳死肺移植症例(16例)(大点線)、生体肺移植症例(4例)(小点線)の生存曲線を示す。それぞれの5年生存率は56.6、55.5、50%であった。

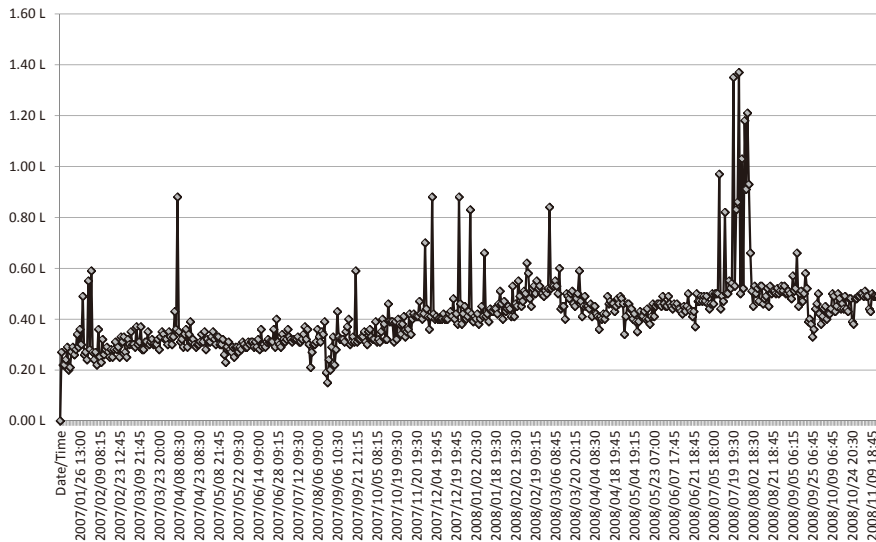


図3 4歳児生体肺移植症例の移植後呼吸機能の推移
本症例の呼吸機能(一秒量)の術後推移。携帯型のスパイロメーターでリハビリを兼ねて毎日複数回計測していた。母親の左下葉は患児の左胸腔体積より大きく、移植直後の移植肺は圧迫された状態で機能していた。このため、換気機能はその後の身長伸び(胸郭の拡大)に従って相当長期間増加を続けた。術後2年間のFEV1.0計測値が示されている。

症 例 提 示

① 4歳11ヵ月(移植時)男児 移植片対宿主病による肺障害(表3-#2)

1歳3ヵ月時に若年性骨髄単球性白血病に対し母親より同種末梢血幹細胞移植をうけた。約3年後、移植片対宿主病による閉塞性細気管支炎のため呼吸不全に陥り、人工呼吸器装着に至った。人工呼吸を開始した3週間後に母親をドナーとして左下葉移植を実施した。移植肺(葉)は患児の胸郭に比較して著しくOversizeであったため、移植当初の移植肺は圧迫を受けていたものの術後10日目には人工呼吸器より離脱した。その後は患児の成長とともに移植肺の再膨張が認められ、呼吸機能も経時的に改善した(図3)。退院後は小学校に就学し、現在は中学生生活を送っている。

② 33歳女性(移植時) LAM(表3-#7)

24歳頃に気胸を発症し、肺生検でLAMと診断された。26歳時に在宅酸素療法を導入され32歳時に脳死肺移植待機登録。33歳時に左片肺移植をうけた。手術時の酸素必要量は安静時で3L。室内気呼吸下での動脈血酸素分圧は40.4mmHgで、活動性はHJ-V度であった。移植後は順調に経過し、リハビリテーションの後に術後1.5ヶ月で退院、術後2年目に元職へ完全復帰し現在術後5年目を向かえている。術前後の胸部CT、および肺換気血流スキャン画像を提示する(図4、5)。

③ 59歳女性(移植時) 特発性肺線維症(表3-#12)

UIPの診断後に急激な呼吸状態の悪化を来とし、HJ-V度に至った症例。脳死肺移植登録後3ヶ月で臓器提供をうけ左片肺移植を実施された。移植実施直前は低酸素症状が著しく、酸素をリザーバマスク(8L



図 4 LAM に対する左片肺移植後の CT 像
右側の LAM 肺は瀰漫性に薄壁の嚢胞を形成しており、典型的な LAM 肺の所見。左側の移植肺は正常所見を呈している。右肺の気腫化のため縦隔の左方シフトがおこっている。

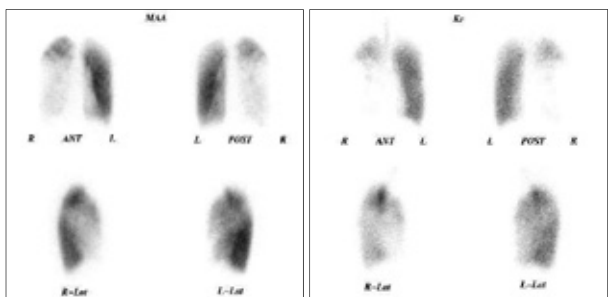


図 5 LAM に対する左片肺移植後の肺換気血流スキャン
 $^{99m}\text{TcMAA}$ と ^{81m}Kr による左片肺移植後の肺換気血流スキャン。左側肺が換気血流共に均一かつ良好であるのに対し、右自己肺 (LAM 肺) は換気血流が著しく低下している。

以上) で吸入する状態であった。移植肺は良好に機能し、酸素を必要としない状態となり 2 ヶ月で退院 (図 6)。現在は完全社会復帰 (部分就労) し術後 2 年目。

考 察

福岡大学の脳死・生体肺移植 (歴史)

福岡大学の肺移植準備作業は 1994 年に始められた⁽⁷⁾。当時は臓器移植法制定前で脳死体からの臓器の提供は不可能であり、従って心・肺・肝の死体臓器移植は実施できない時代であった。肝移植だけは生体移植が先行 (1989 年開始・島根医科大学) したため、国内でもすでに相当数が実施されていた。その頃、国内では脳死臓器移植の開始を求める声が高まっており、すでに複数の大学が精

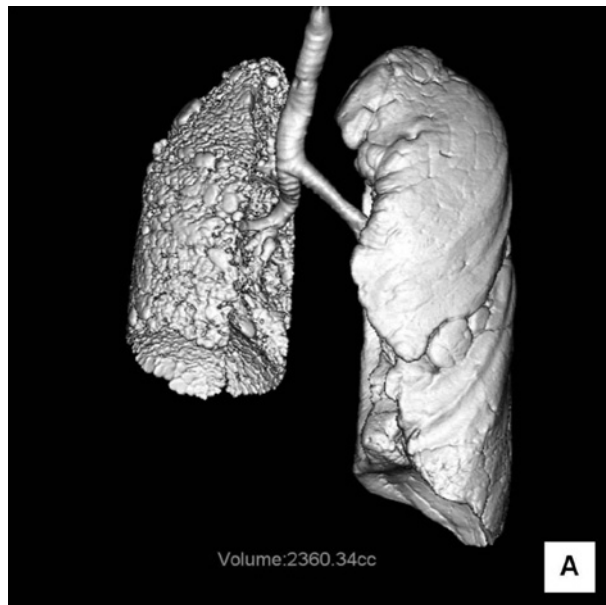


図 6 特発性間質性肺炎に対する左片肺移植後の肺 3DCT 像
線維化の著しい右自己肺はイクラ状の表面外観を呈し、体積も著しく縮小している。それに対して左の移植肺はスムーズな表面を呈し、サイズも著しく大きい。

力的にその準備をすすめていた。福岡大学でも肺移植に関わる人材の確保、基礎研究、院内協力体制の構築、設備の拡充など、肺移植を可能とするための様々な準備が開始された。院内組織の構築という点では、2004 年には「移植相談室」が設置され、2005 年 5 月に福岡大学が脳死肺移植施設として認定されたのを期に移植医療室に昇格した。この院内組織の下に 2005 年の生体肝移植の第 1 例目が、2006 年には脳死および生体肺移植に加えて脾臓移植の第 1 例目が相次いで実施された。その後、肺を含む各移植実施数の増加に伴い、2010 年に移植医療室は「移植医療部」に、2015 年には「臓器移植医療センター」へと拡充された。臓器移植医療センターは現在、院内で行われる臓器および組織移植 (角膜) の医学的・倫理的管理と共に、施設内からの脳死および心臓死ドナー発生時の協力作業等を業務としている。

肺移植の倫理的管理

臓器移植には高度な倫理的配慮が求められる。特に生体肺移植においては生体ドナー (健常者) への手術を要するという点で、他の医療にはない特殊性がある。福岡大学における生体肺移植の基本的な実施基準は「福岡大学における生体肺移植実施に関する基準 (2007 年 2 月 15 日・福岡大学病院臨床研究審査委員会承認)」に明確に示されており、その概要は、①脳死肺移植適応ガイドラインの条件を満たすレシピエントであること、②時間的余裕があれば脳死肺移植登録を完了した患者とすること、③患者の悪化した呼吸状態に鑑み脳死臓器移植が待

てない状況と認められること、④ドナーは原則として第二親等以内の血縁者あるいは配偶者とする事、⑤福岡大学病院臨床研究審査委員会（倫理委員会）の承認を得ること、である。現在までに実施された4例の生体肺移植は全例がこの基準を満たして実施された。また術後に手術関連死亡等の事象が発生した場合は関係科を包含した検証カンファレンス（公開）を実施し、調査考察に努めた。一方、脳死肺移植は登録に際して「中央肺移植検討会」による外部審査を得る必要があるため、登録の時点で既に学外第三者の専門的評価が加わっているものと考え福岡大学施設内の倫理審査は経由しない。しかし、登録にあたっては判断の客観性を担保するために全例で「九州肺移植検討会」あるいは「近畿肺移植検討会」の意見を求めている。両会は肺移植施設による肺移植適応評価のための任意の公開検討会（前者は長崎大・福岡大・福岡病院・福岡東医療センターなどのグループ、後者は大阪大・京都大・近畿中央病院・国立循環器病センターなどのグループ）である。脳死肺移植の結果に関しては、全例を「肺および心肺移植関連学会協議会」へ報告する全国的システムが整備されており、問題例を含めて第三者監視が厳重に実施されている。また、術後早期の死亡等が発生した場合は学内においても検証カンファレンスを実施し、原因の究明とプロトコルの改善に資した。

福岡大学の肺移植と日本の肺移植

臓器移植法制定後の初期10年間（1998年 - 2009年）は国内の臓器提供数は大変少なく、この結果全国レベルの年間脳死肺移植件数も少数であった（年間10件以下）。しかし、2009年に同法が改正されて以降の臓器提供数は一挙に増加し、現在では年間40例以上の脳死臓器提供が実施されている（図7）。2009年の法改定の骨子は、①ドナーカード非所持者でも家族の同意があれば脳死臓器提供を可能とする、②15歳未満の小児でも臓器提供を可能とする、③希望があった場合はドナー親族に優先的に提供される、の3点であった。臓器提供数の増加を最も強く推し進めたのは、この中の①項であった。2014年末までには全国で238例の脳死肺移植と165例の生体肺移植が実施され、肺移植総数は403件と報告されている（図8）（日本呼吸器外科学会調査；2014/12/31）。

福岡大学における最初の脳死肺移植は、2006年秋に実施された。この患者は造血幹細胞移植後の移植片対宿主症による重症呼吸不全の患者であった。術後は順調に経過され、術後約2ヶ月後には酸素療法を必要としない状態での退院を果たし家庭復帰されたが、社会復帰を目指していた術後7ヶ月頃に悪性疾患を発症され、約8ヶ月目で癌死された（表3 症例#1）。移植適応を含む肺移植の難しさを痛烈に認識する第1例目となった^(8,9)。この1ヶ月後に、奇しくも全く同じ病態の4

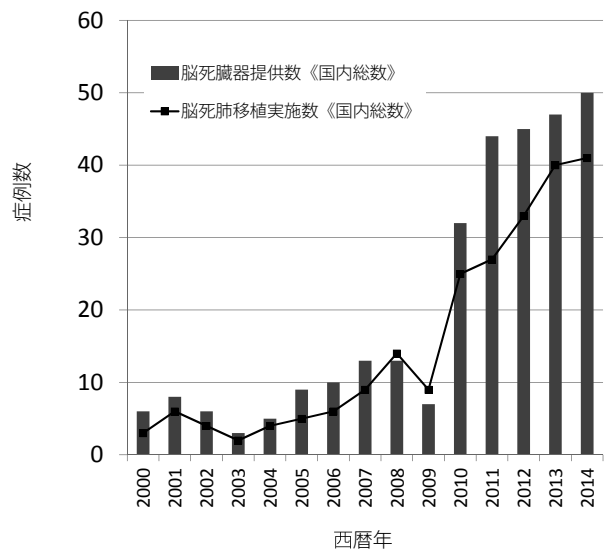


図7 国内における脳死臓器提供数と脳死肺移植実施数
年間脳死臓器提供数（棒グラフ）と脳死肺移植数（折れ線グラフ）を示す。臓器提供数は「臓器移植法改訂（2009年）」を境に大幅に増加した。

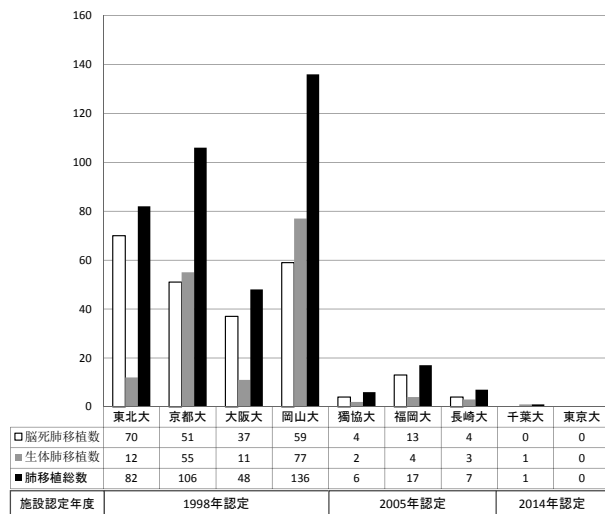


図8 各施設別肺移植実施数（2014年末現在）
2014年末の時点で報告された国内9施設の肺移植実施件数。1998年認定の初期認定施設では100例を超える施設もある。2005年以降の後期認定施設の中で最多の実施数は福岡大学である。

歳児患者に母親をドナーとする生体肺移植が実施され、福岡大学での生体肺移植第1例目となった。この患者は当時報告されている情報としては世界で最も若年の生体肺移植患者であり、生体肺移植の術式としては一般的ではなかった片側一肺葉移植であったこと、および造血幹細胞ドナーと肺ドナーが同一であるという点など極めて特異な条件下での移植であった^(2-4,10,11)。術後は順調な回復を果たし、現在は免疫抑制剤を必要としない状態で就学生活を送っている。九州で初めての脳死肺移植と

生体肺移植はこの様な経緯で実施された。

福岡大学の肺移植 20 例の特徴は、特発性間質性肺炎（或いはその他の間質性肺炎）の割合が非常に高いことであった。脳死肺移植登録の 60% が同疾患に対するものであり、脳死肺移植実施 16 例のうちの 8 例つまり半数が特発性間質性肺炎（或いはその他の間質性肺炎）に対する移植であった。生体移植例を含めると福岡大学における全肺移植症例の 45% が特発性間質性肺炎に対する移植であったことになる。全国集計（2014 年）では、脳死肺移植症例の原疾患は、①リンパ脈管筋腫症 60 例（30.4%）、②特発性肺線維症又はその他の肺線維症 38 例（19.2%）、③原発性肺高血圧症 29 例（14.7%）とされており、福岡大学では特発性間質性肺炎への移植が際立って多いことがよくわかる⁽¹²⁾。特発性間質性肺炎は進行が急激なことが多く最も待機中死亡を来しやすい疾患群であり、かつ移植後の合併症率や死亡率が高い疾患群として知られている。福岡大学における脳死肺移植待機中の死亡率は 2015 年時点で 42.9% に達しているが、この高い待機死亡率は特発性間質性肺炎患者が多いのが理由の一つと考えられる。最近是我が国でも LAS (Lung allocation score) システムを導入して同症の待機中死亡率を改善しようという動きがあるが、未だ実現はしていない。次に登録数が多いのは LAM であるが、全移植実施数のうち 5 例（20%）が同症に対するものであった。全国的に見ても我が国は LAM に対する肺移植が多く、全国の脳死肺移植 197 例中のうち 60 例（30.4%）が同症に対するものであり、実施数としては脳死肺移植の中で最も多い疾患である⁽¹²⁾。

現時点における福岡大学の肺移植全体の術後 5 年生存率は 56.6%、手術死亡率は 10% であった（脳死肺移植は 6.3%）。国際心肺移植学会の年次報告 2012 年版では 1 年生存率 79%、3 年および 5 年生存率はそれぞれ 64%、53% と報告されており、福岡大学の初期データは国際水準レベルと考える⁽¹³⁾。しかし一方、我が国の成績は 2008 年報告の国内最初の Registry report では 5 年生存率が脳死肺移植で 57% と報告されたものの、これは年次改善して現在は肺移植全体の 5 年生存率は 73.7% に達している^(12,14)。諸外国の成績に比較して我が国の現在の成績は格段に良いと言えるが、この好成績は 1998 年認定の先行施設が排出した良好な成績によるところが大きい。後期認定施設としては国際水準に止まらず、この国内好成績に追随する努力を傾注する必要がある。

九州の肺移植 —福岡大学肺移植の現状と将来—

福岡大学における脳死・生体肺移植は呼吸器・乳腺内分泌・小児外科診療部を中心として運営されているが、臓器移植ネットワークからの脳死臓器提供の第 1 報は昼夜を問わずに部内の肺移植班に通知され、ドナー班（4

名の医局員で構成）はその数時間後にはドナー病院への移動を求められる。福岡大学程度の規模の肺移植施設においても第 1 報（ドナー情報）は月 2 回程度受領され、その都度待機患者の再評価や院内実施体制の確認が必要となる。中規模の地方医科大学の外科教室としてはこれに即時対応するには負担が大きい場合も有り、隣接する消化器外科教室等にドナー班の応援を求めると科を超えた支援が必要なこともある。また、緊急に大規模な移植手術を実施するにあたっては、常時フル稼働状態の手術室を使用するために自科あるいは他科の手術枠を緊急に借用することも有り、他の手術患者へも無視できない影響が発生する。また体外循環を担当頂く心臓血管外科や、多数の人員を要する麻酔科の負担も大変大きなものとなる。更に、周術期から術後にかけては呼吸器内科、感染症内科、循環器内科、リハビリテーション科、さらには精神科や臨床検査部門、薬剤部、事務管理部門の負担も大変に大きい。今後、ドナー数の増加に伴い福岡大学においても肺移植実施数は増加することが予想され、院内全体の負担は相当に大きなものとなることが予想される。日常的に過負荷状態の大学病院としては、時に脳死臓器移植の実施が過剰な業務となる事もあり、呼吸器・乳腺内分泌・小児外科を中心とした院内移植システムの作業効率や関連科と能率的な連携を行い、日常病院業務に対する負担を軽減する方策が必要と考える。

脳死肺移植の実実施数は法改正前の全国実施数年間 10 例以下から現在は 40-50 例に増加しており、更に増加傾向を辿ることは確実である。福岡大学が長崎大学と共に担当する九州地区の人口が概ね全国の 10% であることを考慮すると、九州における肺移植実施数は年間 10 例程度まで増加すると予想される。つまり、現状の脳死肺移植実施数（福岡大学では年間 2 - 4 件）は 2 倍近くまで増加する可能性が高い。呼吸器・乳腺内分泌・小児外科および臓器移植医療センターとしては、院内の臓器移植協力体制を更に充実させ、将来的な移植件数増に備えたいと考える。

謝 辞

臓器移植は関連診療科の力強い協力の下に達成されるチーム医療である。本文中で紹介した診療科以外にも多くの部門に協力をいただいた。院内すべての協力部門に感謝を申し上げ、頁の都合で紹介できない職員各位にも同様の謝辞を捧げたい。また、この大がかりな移植システムを構築するにあたり、肺移植をライフワークとして創設時期に多大な尽力をされた白日高歩本学名誉教授、川原克信大分大学名誉教授をはじめ、プログラム開始時期に尽力頂いた旧医局員にも感謝を申し上げます。最後に、肺移植プログラムの初期 10 年においてしばしば過

酷な状況に陥りながらも絶えない熱意を以て肺移植に取り組んでくれた当教室の旧移植担当医局員に深く感謝する。

参 考 文 献

1. 白石武史, 平塚昌文, 宗像光輝, 卷幡 聰, 柳沢 純, 吉永康照, 山本 聡, 岩崎昭憲, 川原克信, 白日高歩, その他 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, 吉永康照, 山本 聡, 岩崎昭憲, 川原克信, 白日高歩, その他 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, Kawahara K, Shirakusa T, et al. Living-donor single-lobe lung transplantation for bronchiolitis obliterans in a 4-year-old child. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 134(4): 1092-3.
4. 白石武史, 平塚昌文, 樋口隆男, 柳澤 純, 岩崎昭憲, 白日高歩 重症呼吸不全児に施行した生体肺移植 小児外科 2009; 41: 220-225.
5. Higuchi T, Shiraishi T, Hiratsuka M, Yanagisawa J, Iwasaki A. Successful treatment of bronchial anastomotic stenosis with modified Dumon Y-stent insertion in lung transplantation: report of a case. *Surg Today.* 2011; 41(9): 1302-5.
6. 渡辺憲太郎, 柳澤 純, 白石武史 他, 肺移植に続発した肺胞蛋白症 *The Lung Perspective* 2014; vol22(3), 230-234.
7. 白石武史, 川原克信, 樋口隆男, 平山 伸, 山本 聡, 平塚昌文, 岩崎昭憲, 岡林 寛, 白日高歩 九州地区における肺移植準備状況 (九州肺移植検討会の活動) 福岡大学医学紀要 2004, 31(1): 61-65.
8. 平塚昌文, 白石武史, 樋口隆男, 柳澤 純, 岩崎昭憲 造血幹細胞移植後閉塞性細気管支炎に対する脳死肺移植 - 原疾患悪性リンパ腫の再発例 - 移植 2009; 44: 198-203.
9. 茂木 愛, 濱崎 慎, 久良木隆繁, 樋口隆男, 白石武史, 高松 泰, 田村和夫, 鍋島一樹 造血幹細胞移植後に発症した constrictive bronchiolitis obliterans の1例 診断病理 2009; 26: 159-163.
10. Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, Hara T, Shiraishi T. Lung transplantation after hematopoietic stem cell transplantation from the same living donor in a child with juvenile myelomonocytic leukemia and bronchiolitis obliterans. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 51(4): 567.
11. Hiratsuka M, Shiraishi T, Higuchi T, Iwasaki A. Long-term follow-up of living-donor single-lobe lung transplantation for bronchiolitis obliterans in a four-year-old male: improvement of over-sized lung allograft. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 13(1): 114-6.
12. Sato M, Okada Y, Oto T, Minami M, Shiraishi T, Nagayasu T, Yoshino I, Chida M, Okumura M, Date H, Miyoshi S, Kondo T, The 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 General Thoracic and Cardiovascular Surgery October 2014, Volume 62(10), 594-601.
13. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Hertz MI; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31(10): 1052-64.
14. Bando T, Date H, Minami M, Kondo T, Shiraishi T, Miyoshi S, Sekine Y, Nagayasu T. First registry report: lung transplantation in Japan: The Japanese Society of Lung and Heart-Lung Transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 56(1): 1-2.

(平成 27. 9. 28 受付, 平成 27. 11. 10 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」