

## 特集

## 間質性肺炎に対する肺移植

松田安史\* 星川康\*\*

## はじめに

わが国では1998年に岡山大学で日本初の生体肺移植が行われ、2000年には東北大学と大阪大学で日本初の脳死肺移植が行われた。その後20年以上が経過し、2022年末現在の肺移植実施数は1,039例(脳死肺移植752例、生体肺移植284例、心肺同時移植3例)となった<sup>1)</sup>。適応疾患のうち、特発性間質性肺炎に対する脳死肺移植は192例(25.5%)で最多である(図1)。2010年に臓器移植法改正が行われた後増加していた肺移植数が、コロナパンデミックにより2020年には一時減少したが、2023年には増加傾向となっている<sup>2)</sup>。

本稿では、肺移植の現状、肺移植の適応、間質性肺炎に対する肺移植のタイミング、肺移植の手術、間質性肺炎に対する肺移植後の管理、肺移植後の予後について概説する。

## I. 肺移植の現状

わが国では、2022年12月末現在、脳死肺移植752例、生体肺移植284例、心肺同時移植3例の計1,039例の肺移植が施行された。最近では2020年75例、2021年95例の肺移植が実施され増加傾向であり、2022年1年間では脳死肺移植94例

(両肺移植46例、片肺移植48例)、生体肺移植14例の計108例と、これまでで最多の肺移植が行われた(図2)。一方、日本臓器移植ネットワーク(JOTNW)への新規脳死肺移植待機登録患者数は、2020年174名、2021年179名と漸増傾向であったが、2022年は221名とこれまでで最多となった。2023年2月末現在の累積登録者数は2,194名となり、このうち816名(37%)が肺移植を受けている(脳死肺移植738例、生体肺移植74例、渡航移植4例)。累積登録者数のうち527名(24%)が現在待機中で、待機中死亡は798名(36%)に及ぶ。現在待機中の527名の原疾患で最も多いのが、特発性間質性肺炎(134名、25%)で、その他の間質性肺炎(107名)と合わせると241名(45%)が間質性肺炎である。間質性肺炎は、その他の肺移植適応疾患と比較し、進行が早く脳死肺移植待機期間中に死亡に至ることが多い<sup>3)</sup>。間質性肺炎患者を肺移植により救命するためには、脳死ドナーを増加させる医療界全体の取組みに加え、適切な時期の肺移植実施施設への紹介と待機登録が求められる。

## II. 肺移植の適応

2015年に肺移植関連学会協議会より「I. 一般的適応指針(表1)」「II. 適応となり得る疾患」「III. 除外条件(表1)」が示された。一般的適応指針では、内科的治療を最大限に行なっても進行する慢性進行性肺疾患であり、肺移植以外に救命の方法がないこと、移植医療を行わなければ臨床医学的に予後が限定されている患者であることが挙げられる。海外では年齢制限がない国

—Key words—  
間質性肺炎, 肺移植, 適応

\* Yasushi Matuda : 藤田医科大学医学部 呼吸器外科学講座 准教授

\*\* Yasushi Hoshikawa : 藤田医科大学医学部 呼吸器外科学 講座 主任教授

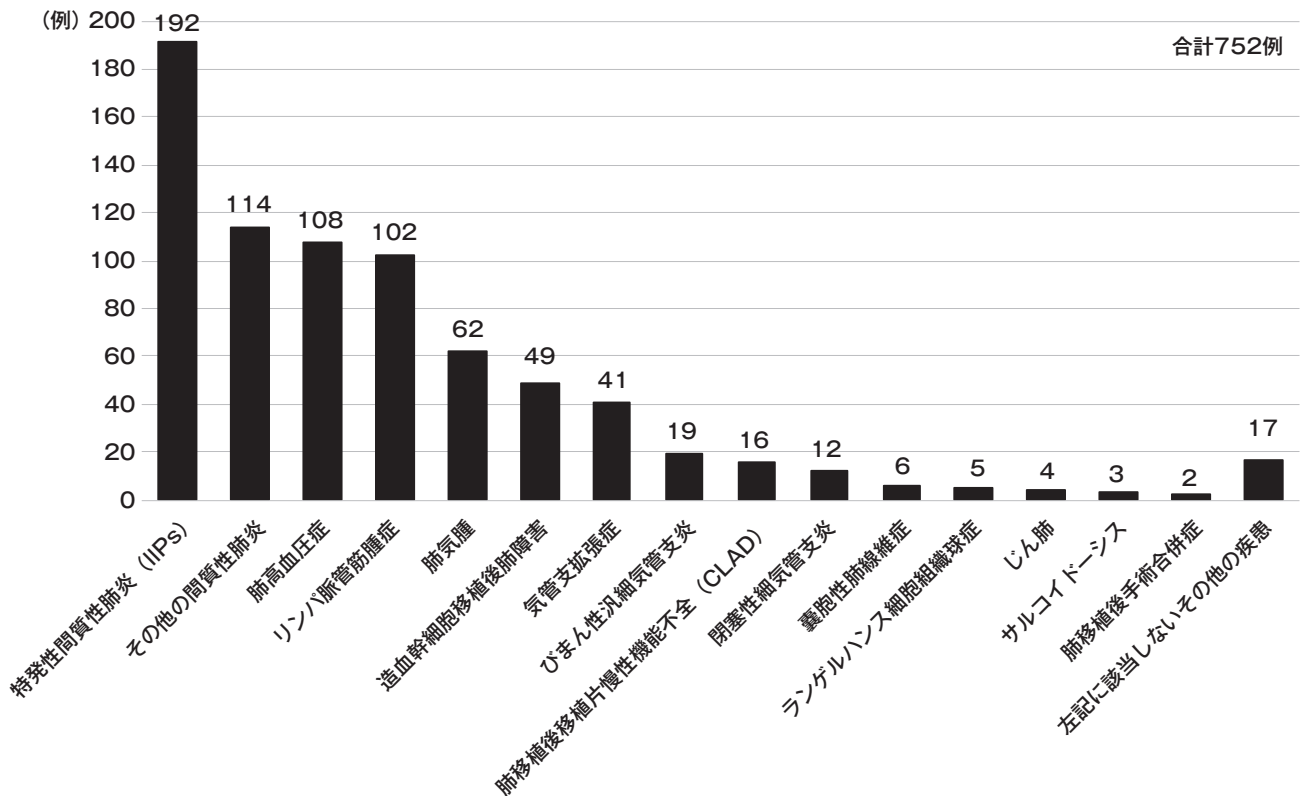


図1 脳死肺移植レシピエントの原疾患(片肺移植+両肺移植)

(文献1より引用)

もあるが、日本ではドナー不足と60歳以上の高齢者に対する肺移植の予後が若年者よりも低いことから<sup>4)</sup>、レシピエントの年齢を両肺移植で55歳未満、片肺移植で60歳未満(脳死肺移植待機登録時)と制限している。また、肺移植はリスクの高い治療であるため、そのリスクを理解した上でレシピエント本人と家族が肺移植に対して積極的に希望していることが必要である。また、レシピエント本人が肺移植後の厳格な免疫抑制療法に精神的、身体的に耐えられることが条件となっている。

除外条件としては、肺以外に活動性の感染があれば、移植後に感染巣が残存することとなるため適応外となり、また腎機能や肝機能が一定の条件以下であれば適応外となる。癌などの悪性疾患の既往がある場合は、治療後に一定期間再発がないことを確認した上で肺移植の適応となる。肺移植待機登録前6ヶ月以上の禁煙が求め

られている。BMI 30以上のレシピエントでは肺移植後の予後不良のため<sup>5)</sup>、極端な肥満に該当するとして適応外としている。また、側弯や漏斗胸などの胸郭変形のある症例では、移植肺機能不全となることがあり適応外となる。2023年に肺移植の除外条件が改定され、HIV (human immunodeficiency virus) 抗体陽性患者の項目が削除となり、HIV抗体が陽性であっても肺移植の適応となった。

### Ⅲ. 間質性肺炎に対する肺移植のタイミング

日本呼吸器学会より示された間質性肺炎患者を肺移植実施施設へ相談・紹介するときのタイミングとしては<sup>6)</sup>、組織学的あるいは画像でUIP (usual interstitial pneumonia) パターンがあること、努力肺活量(FVC)が予測値の80%未満、または拡散能(DLco)が予測値の40%未満であることが挙げられている。その他にFVC, DLcoの悪

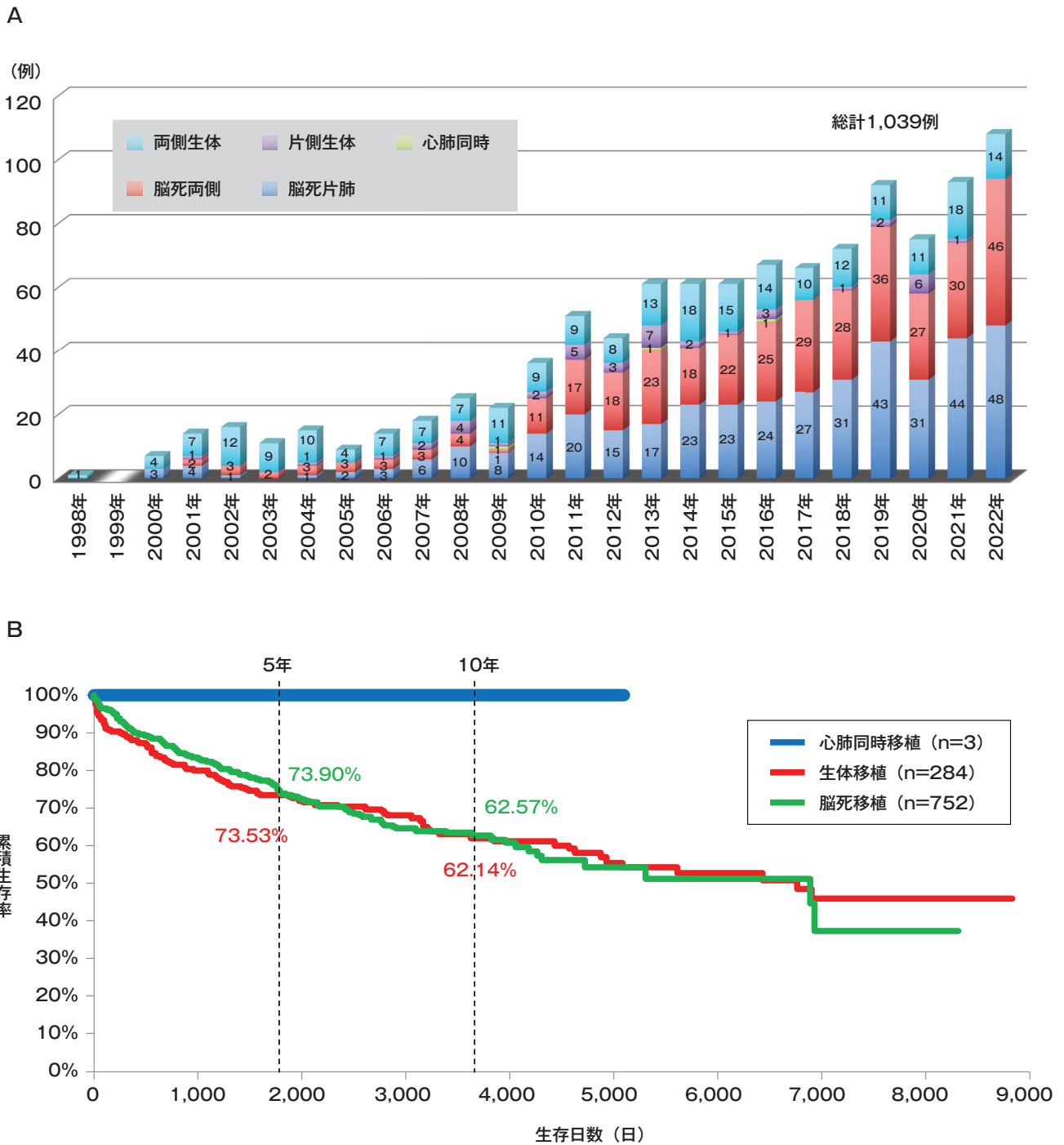


図2 日本の肺移植の実施数の推移と肺移植の予後

A：肺移植実施数の推移，B：肺移植の予後

(日本肺及び心肺移植研究会レジストリーデータ 2022年より改変)

(文献1より引用)

化が進行する特発性間質性肺炎であること，在宅酸素療法が導入されていることが挙げられている。以上のことから内科的治療にも関わらず

経時的に悪化傾向のある間質性肺炎関連疾患であれば，肺移植実施施設への相談が望ましい。

脳死肺移植待機登録を行うタイミングとして

表 1 肺移植の一般的適応と除外条件(肺移植関連学会協議会 2023 年より)

I. 一般適応指針
1. 治療に反応しない慢性進行性肺疾患で、肺移植以外に患者の生命を救う有効な治療手段が他にない。
2. 移植医療を行わなければ、残存余命が限定されると臨床医学的に判断される。
3. レシピエントの年齢が、原則として、両肺移植の場合 55 歳未満、片肺移植の場合には 60 歳未満である。
4. レシピエント本人が精神的に安定しており、移植医療の必要性を認識し、これに対して積極的態度を示すとともに、家族及び患者をとりまく環境に十分な協力体制が期待できる。
5. レシピエント症例が移植手術後の定期的検査と、それに基づく免疫抑制療法の必要性を理解でき、心理学的・身体的に十分耐えられる。
III. 除外条件
1. 肺以外に活動性の感染巣が存在する。
2. 他の重要臓器に進行した不可逆的障害が存在する。 悪性疾患 骨髄疾患 冠動脈疾患 高度胸郭変形症 筋・神経疾患 肝疾患(T-Bil > 2.5 mg/dL) 腎疾患(Cr > 1.5 mg/dL, Ccr < 50 mL/min)
3. 極めて悪化した栄養状態
4. 最近まで喫煙していた症例
5. 極端な肥満
6. リハビリテーションが行えない、またはその能力が期待できない症例
7. 精神社会生活上に重要な障害の存在
8. アルコールを含む薬物依存症の存在
9. 本人及び家族の理解と協力が得られない
10. 有効な治療法のない各種出血性疾患及び凝固能異常
11. 胸郭に広汎な癒着や瘢痕の存在

は、内科的治療を最大限行っても FVC, DLco の悪化と画像上の悪化がある場合、6 分間歩行試験で最低酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)が 88% 未満となる場合や歩行距離が過去 6 カ月の間に 50 m を超えて減少する場合が挙げられる。間質性肺炎の悪化による二次性肺高血圧を示す場合や間質性肺炎急性増悪を経験した症例も登録が望ましい。修正 GAP モデルのポイント<sup>7)</sup>で Stage II 以上の症例(表 2)は肺移植待機登録を行うこととしている。間質性肺炎に対する脳死肺移植は、感染症がな

く重症肺高血圧がなければ片肺移植が選択されることが多い(図 3)。

#### IV. 肺移植の手術

肺移植の手術は全身麻酔の上、スワンガンツカテーテルと経食道エコーによって術中に心機能評価を行いながら行われる。術前評価で心機能が良好で術中片肺換気に耐えられない場合には、V-V ECMO (veno-venous extracorporeal membrane oxygenation)を併用し、肺高血圧があ

表2 修正 GAP モデル(ポイント)と修正 GAP stage

変数		ポイント	修正 GAP stage	合計ポイント
性別	女性	0	Stage I	0~3
	男性	1		
年齢	< 60 歳	0	Stage II	4~7
	60 歳 - 65 歳	1		
	> 65 歳	2		
% VC (%)	> 75%	0	Stage III	8~14
	50~75%	4		
	< 50%	8		
% DLco (%)	> 55%	0		
	36~55%	1		
	≤ 35%	2		
	施行せず*	3		

\*呼吸機能低下のために DLco が評価できなかった。

(文献7より引用)

る場合や心機能の補助が必要な場合には、V-A ECMO (veno-arterial ECMO) や人工心肺を用いて肺移植手術を行う。両肺移植ではクラムシェル切開(胸骨を横切開して第4肋間で両側開胸)で開胸する。片肺移植ではヘミクラムシェル切開(胸骨を横切開し第4肋間で片側開胸)で行われることが多い。ECMO を使用して循環を維持しながら肺移植手術を行う場合には、片側ごと(片肺摘出→片肺移植→対側肺摘出→対側肺移植)に移植を行い、人工心肺を使用する時には両肺摘出後(両肺摘出→片肺移植→対側肺移植)に移植を行うことが多い。レシピエントの肺は肺動脈本幹、上下肺静脈、主気管支で切離して摘出し、血管と気管支のトリミングを行った後、気管支は主気管支で吻合、肺動脈は主肺動脈で吻合、肺静脈は左房で吻合する。吻合後は換気を行い、血管遮断鉗子を解放して再灌流を行う。ドナー肺がうまく機能すればECMO から離脱できるが、再灌流障害による移植肺機能不全の場合にはECMO を用いてICUで術後管理を行う。

## V. 間質性肺炎に対する肺移植後の管理

肺移植の免疫抑制は、カルシニューリン阻害剤(CNI)、代謝拮抗剤、ステロイドの3剤で行われる。肺移植実施施設によっては、免疫抑制導入療法としてバシリキシマブ(抗CD25モノクローナル抗体)を使用する場合がある。肺移植は他の臓器に比較して拒絶反応を起こしやすいため、CNIの血中濃度を比較的高めに保たなければならず、血中濃度が下がると肺移植後急性拒絶反応のリスクが上昇する。ステロイドは肺移植手術中より開始し、漸減していく。肺移植術後は非常に強力な免疫抑制を行うために日和見感染のリスクが高く、サイトメガロウイルス感染やニューモシスチス肺炎、真菌感染に対する予防投与を行う。特に間質性肺炎に対する肺移植の場合、肺移植前に抗線維化剤に加えてCNIやステロイドなどの免疫抑制療法が行われていることが多く、術前に非定型抗酸菌(NTM)や真菌に感染の既往があれば感染症の再燃に注意す



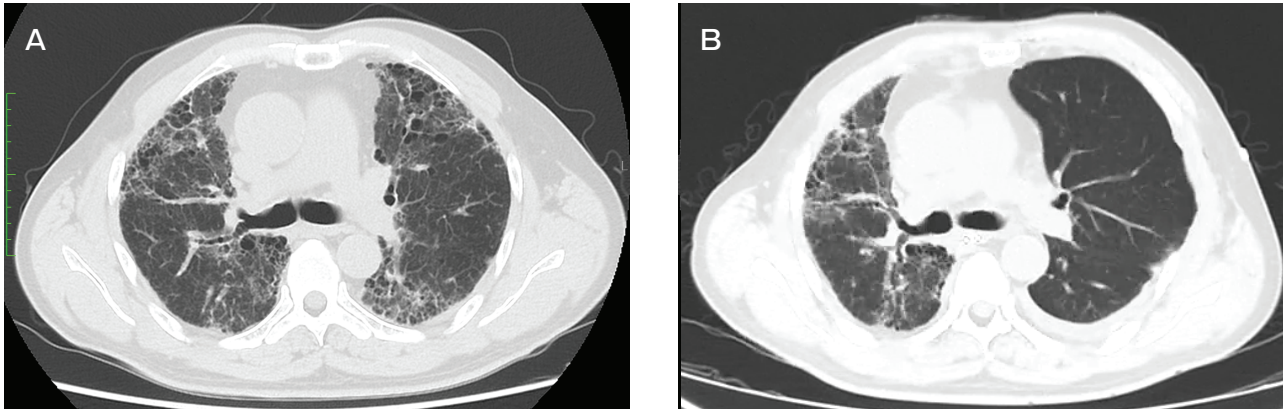


図 3 間質性肺炎に対する脳死左片肺移植前後の CT (A : 移植前, B : 左片肺移植後)

る。真菌感染症対策として投与されるアゾール系抗真菌薬は CYP3A4 の競合阻害により CNI の血中濃度を上昇させるので、CNI の投与量を調整する必要がある。非定型抗酸菌感染の場合には、アジスロマイシンを含む抗菌薬の複合投与を少なくとも半年以上は継続して行う。喀痰培養や採血検査を頻回に行って、NTM やアスペルギルスなどの真菌、MRSA、CMV などの感染モニタリングを行う。急性拒絶反応や肺移植後感染症、MRSA 感染、逆流性食道炎、副鼻腔炎は肺移植後慢性拒絶反応のリスクとなるため、管理を厳格に行うようにしている。

## VI. 肺移植後の予後

日本ではドナー不足によるドナー肺シェアリングの観点から、感染症がなく二次性肺高血圧がない間質性肺炎では片肺移植が選択されることが多い。国際心肺移植学会からのレジストリーデータでは、肺移植の 5 年生存率はおよそ 55% で片肺移植より両肺移植でやや高いが<sup>8)</sup>、これは片肺移植では残存した疾患肺 (native lung) に感染などの合併症を起こす可能性があり、両肺移植を行った方が肺移植後の呼吸機能の回復が良いことが影響していると考えられる。特に間質性肺炎に対する肺移植後 5 年生存率は肺気腫に比較して低いとの報告もある<sup>4)</sup>。日本の肺移植後 5 年生存率<sup>1)</sup>は片肺移植で 71.8%，両肺移植で

76.2% と諸外国と比較しても良好である。

## おわりに

肺移植後に社会復帰したレシピエントはおよそ 80% であり、肺移植前には予後が限定されるとされていたレシピエントが社会復帰を果たし、再度自分らしい人生を歩めるようになる肺移植という治療は、レシピエントの救命にとどまらず社会貢献にも繋がっていると考えられる。

## 利益相反

筆者は本論文について、開示すべき利益相反はありません。

## 文 献

- 1) 日本肺および心肺移植研究会：レジストリーレポート．2022 年レポート，2023 年 4 月 14 日閲覧，<http://www.2idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/pg185.html>
- 2) 公益社団法人日本臓器移植ネットワーク：臓器移植解説集．臓器移植後の生存率 (5 年)，2023 年 4 月 14 日閲覧，<https://www.jotnw.or.jp/explanation/04/04/>
- 3) Oishi H, et al : Prognostic factors for lung transplant recipients focusing on age and gender : the Japanese lung transplantation report 2022. Surg Today 2023.
- 4) Chambers DC, et al : The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation : thirty-eighth adult lung transplantation report - 2021 ; Focus on recipient characteristics. J Heart Lung Transplant 2021 ; 40 : 1060-1072.

- 5) Fernandez R, et al : Association of body mass index with lung transplantation survival in the United States following implementation of the lung allocation score. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018 ; 155 : 1871-1879.e3.
- 6) 一般社団法人日本呼吸器学会：肺移植検討委員会．肺移植紹介のタイミング，2023年4月14日閲覧，[https://www.jrs.or.jp/activities/reports/lung\\_transplantation.html](https://www.jrs.or.jp/activities/reports/lung_transplantation.html)
- 7) Nishikiori H, et al : A modified GAP model for East-Asian populations with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2020 ; 58 : 395-402.
- 8) Brown AW, et al : Lung transplantation in IIP : A review. *Respirology* 2016 ; 21 : 1173-1184.