

トロント総合病院における肺移植の現況

京都大学胸部疾患研究所胸部外科学部門

山 崎 文 郎

はじめに

私は1987年7月より1988年11月までトロント総合病院に Research Fellow として留学していました。本報告ではトロント総合病院における肺移植の臨床成績と肺移植の臨床における現在の問題点を中心に述べていきます。

トロント総合病院はトロント大学の関連病院の中でも中心的役割を果たしている病院で、トロント市の中心部に位置しています。特に胸部外科部門は F. G. Pearson, J. D. Cooper 両教授に率いられ、北米でも最高位にランクされています。肺移植に於いても、世界で初めて1年以上の長期生存例を得ており(1)多くの見学者、留学生が世界中から集まっています。

トロント総合病院における肺移植の成功の鍵は、

1) それまでの肺移植の臨床経験の詳細な検討により、肺移植の大きな問題点が気管支吻合部の虚血による吻合部離解にあることを明らかにし、その対応策として大網被覆(Omentopexy)を導入したこと(2-4)。

2) 合理的かつ厳格な Recipient selection を行ったこと(5)。

3) 免疫抑制剤として Cyclosporin A を導入し気管支吻合部治癒を阻害する Steroids の術後2週間の経口投与を避けたこと(5, 6)。

4) 外科、内科はもとより、麻酔科、精神科、看護科、リハビリテーション、Transplant coordinator などを含む移植のための System 作りが優れていたこと。

肺単独移植の手術手技としては、一側肺のみを移植する Single lung transplantation (7) と両側肺を一括して移植する Double lung transplantation (8) が、それぞれ異なった適応で末期の肺障害を持つ患者に対して行われています。一側、両側肺移植それぞれについて述べていきます。(なお、述べられている成績は1983年11月から1988年10月までのものです)

トロント総合病院における肺移植の成績

I. SINGLE LUNG TRANSPLANTATION

Single lung transplantation は、表1に挙げ

表1 トロント総合病院における一側肺移植のレシピエントの選択基準。

- | |
|--|
| 1) End-stage lung disease with poorly compliant lungs (fibrosis). |
| 2) Age less than 60 years. |
| 3) Life expectancy 12 to 18 months. |
| 4) No systemic illness with end organ damage. |
| 5) Prefer no major abdominal surgery. |
| 6) Right ventricular ejection fraction >25% and without recurrent episodes of clinical right heart failure. Normal left ventricle. |
| 7) Not on steroids. |
| 8) Nutrition adequate. |
| 9) Ambulatory, motivated. |
| 10) No major psychiatric, drug abuse problems. |
| 11) Adequate support system. |

表2 肺線維症に対する一側肺移植の臨床成績
(1983. 11—1988. 10, トロント総合病院)

17 Patients	(3 right, 14 left)		
Early death	(<4 weeks)	4	
Late death	(>4 weeks)	4	
Survivors	(4mo.-5yr.)	9	
Mortality:			
Early	Pneumonia Bacterial	1	
	Viral	1	
	Air embolism	1	
	Poor donor selection	1	
Late	Sepsis	1	(6 mo)
	Lymphoma	1	(6 mo)
	Viral pneumonia	1	(6 mo)
	Rejection	1	(18 mo)

た基準を満たす症例に対して行われています(5)。線維化した肺は低い Compliance と高い血管抵抗を持っており、換気も血流も移植肺にその大部分が向かうと考えられるので理想的な適応です。Recipient の年齢は60才以下とされています。Life expectancy の判定は困難ですが12から18カ月とされています。実際移植のリストに入っている患者で、ドナーが見つからない場合ほとんど半年から一年で死亡しています。他臓器、特に肝臓腎臓の機能不全、糖尿病合併例は適応から外されています。気管支吻合部の大網被覆の為に、腹部手術の既往がないことが望ましいとされています。末期肺疾患の患者は右心機能の低下を伴いますが、非可逆的な心機

能障害を持つ患者は心肺移植の適応となります。心機能の評価には、非侵襲的な RI scan が用いられています。気管支吻合部の合併症を防ぐため、患者はステロイドを離脱できなければなりません。適正な栄養状態、歩行可能なことは、術前のリハビリテーションの上からも重要なことです。精神的、社会的な援助が得られることが必要です。

Single lung transplantation は17人の患者に対して行われました(表2)。術後1ヶ月以内の早期死亡が4例、それ以後の慢性期の死亡が4例あります。現在9例生存しており、昨年11月には第1例の症例の術後5周年記念パーティが行われ、病院スタッフ、移植患者たちが集まり祝福しました。

死亡例の内訳(表2)をみると、肺炎2例、事故による空気塞栓、Poor donor selection 各1例となっています。このうち事故による空気塞栓以外は、移植肺の機能不全が合併症を引き起こす原因になっています。慢性期は4例あり、敗血症、免疫抑制によってしきおこされた Lymphoma、ウイルス肺炎、慢性拒絶各1例となっています。

II. DOUBLE LUNG TRANSPLANTATION

Double lung transplantation は表3に挙げた基準を満たす症例に対して行われています(5)。下線が引かれているところが Single lung

表3 トロント総合病院における両側肺移植のレシピエントの選択基準。

- 1) End-stage lung disease with increased compliance (e.g., emphysema, eosinophilic granuloma) or chronic pulmonary infection.
- 2) Age less than 50 years.
- 3) No invasion of the pleural space other than routine chest tube drainage.
- 4) Life expectancy 12 to 18 months.
- 5) No systemic illness with end organ damage.
- 6) Prefer no major abdominal surgery.
- 7) Right ventricular ejection fraction >25%. Normal left ventricle.
- 8) Not on steroids.
- 9) Nutrition adequate.
- 10) Ambulatory, motivated.
- 11) No major psychiatric, drug abuse problems.
- 12) Adequate support system.

transplantation との相違点で肺気腫の様に Compliance の高い肺を持つ疾患に対し一側肺のみの移植を行うと、換気は対側に残された Compliance の高い疾患肺に、血流は血管抵抗の正常な移植肺に多く分布することが予想され換気血流の不均等分布が起こると考えられています(5)。また Cystic fibrosis のような慢性肺感染を来す疾患では疾患肺を残した場合術後の免疫抑制により、移植肺の感染は必至と考えられます。これらの疾患に対しては、今までは Heart-lung transplantation が行われてきました。最近行われている“ドミノ移植”(末期肺疾患患者に心肺移植を行うとき、この患者から取り出した心臓を更に第2の Recipient に移植する術式)からも解るようにこれらの患者にとって本来心臓移植は不必要なものです。一人の Donor より取り出した肺と心臓を二人の異なった Recipient に移植することにより(9)貴重な Donor Organ をより有効に利用する事が可能になります。以上の理由により、現在トロ

表4 両側肺移植の臨床成績(1988.11—1988.10, トロント総合病院)

Double lung transplantation (14 patients)		
Diagnosis:		
Emphysema		
alpha 1 antitrypsin deficiency	5	
Idiopathic	2	
Bronchiectasis	3	
Cystic fibrosis	1	
Bronchiolitis obliterance	1	
Pulmonary hypertension	1	
Eosinophilic granuloma	1	
Early death (<4 weeks)	3	
Late death (>4weeks)	11	(1 mo. -2 yr.)

ント総合病院では肺気腫や cystic fibrosis に対して Double lung transplantation を導いています。適応となる患者の年齢は、Single 60才以下に対し Double 50才以下となっています。Double lung transplantation では、人工心肺が必要ですが、このときに投与される Heparin の為に術後出血の危険が増加します。開胸手術

表5 肺移植後の免疫抑制療法

Immediately before operation
Cyclosporine A 10mg/kg p.o.
Acute
Cyclosporine A
5 mg/kg BID p.o. or 2-4 mg/kg/day continuous infusion (whole blood trough levels: 200-400 ng/ml)
Azathioprine
1.5-2 mg/kg/day i.v. or p.o. (WBC>3.5×10 ⁹ /l)
Minnesota Antilymphocyte Globulin
15-30 mg/kg/day continuous infusion for 7-10 days
OKT-3
5 mg/day i.v. for 7-10 days
Chronic
Cyclosporine A
2-5 mg/kg BID p.o. (whole blood trough levels: 100-400 ng/ml)
Azathioprine
1.5-2 mg/kg OD p.o. (WBC>3.5×10 ⁹ /l)
Prednisone
0.5 mg/kg OD p.o. tapered to 0.15-0.2 mg/kg by 6 months
Rejection treatment
Methylprednisolone
10-20 mg/kg i.v. for 3 days

p.o.: 経口投与 BID: 1日2回投与 i.v.: 静脈内投与 OD: 隔日投与

の既往を持つものでは胸膜の癒着によりさらに出血の危険が高いので、適応から外されています。

1988年10月までの Double lung transplantation の成績は表4に示すとおりで、肺気腫8例、気管支拡張症3例、Cystic fibrosis, Bronchiolitis Obliterans, Pulmonary Hypertension, Eosinophilic granuloma 各1例、合計14例に行われていて、うち11例が生存しています。3例の死亡例の死因は全例気管吻合部の虚血性壊死による吻合部離解とそれに引き続く感染によるものです。

トロント総合病院の肺移植プログラムで行われている免疫抑制のプロトコールを表5に示します。

Donor がみつかると Recipient に連絡がいき、ICUに入院してくることになります。ここで経口の Cyclosporine の術前投与を受けます。

術後4週までの急性期には Cyclosporine A, Azathioprine, Minnesota Antilymphocyte Globuline の iv 投与が行われます。ステロイドの経口投与は気管気管支吻合部の良好な治癒を得るために術後2ないし3週間は行いません。OKT-3 は心臓移植の時に使っている報告はありますが、肺移植に関してはまだ使用されていません。急性拒絶反応の治療には、メチルプレドニゾロンの bolus injection が行われています。ほとんどの患者で術後4週以内に2ないし3回の急性拒絶のエピソードがみられています。

慢性期にはいと Cyclosporine A とステロイドは減量されます。Double lung transplantation ではステロイドは減量されずに最初の量で投与が続けられます。

肺移植の今後の問題点

Omental wrap により解決したかに見えた気管、気管支吻合部の治癒状態が再び大きな問題として注目されています。Single lung transplantation では14例の術後生存例のうち2例の気管支吻合部離解が occurred しましたが、Omental wrap を行っていたために、吻合部離解による致死合併症を回避できています。引き続いて

おきた吻合部狭窄に対してはシリコン製チューブの挿入で感染もなく最長4年経過しています。

Single lung transplantation では有効だった Omental wrap も Double lung transplantation ではまだ問題があり、気管吻合部の虚血性壊死により3例の死亡と1例の狭窄を認めています。最近トロント総合病院では気管吻合を避け、両側の主気管支で吻合を行っていますが、それでも1例の気管支吻合部壊死を経験しています。幸い患者は右肺の再移植を受け現在も生存しています。1例の慢性期の吻合部狭窄では、術直後には気管吻合部の壊死は認めませんでした。術後3ヶ月になって左主気管支の狭窄を認めたものです。

Double lung graft の気道に血流を供給している経路としては、逆行性肺動脈気管支動脈側副血行路、大網被覆をした場合には大網よりの順行性の新生血管、気管支動脈の再建をした場合には気管支動脈よりの順行性血流の3通りが考えられます。現在トロントでは逆行性肺動脈気管支動脈側副血行をプロスタグランディンなどの薬剤で増やす方法の、J. D. Cooper のいる St. Louis 大学ではドナー気管支動脈起始部をレシipient大動脈に吻合する方法の研究を行っています。

第2の肺移植の問題点としては、肺保存があげられます。肺移植に適する Donor の数は心臓移植のそれのおよそ1/10とされています。この少ない Donor を有効に使うためには、遠隔地からの Donor 肺の輸送を可能にする方法が必要になります。トロント総合病院では、虚脱肺の単純冷却法を用いていましたが、この方法では安全な肺保存時間は約5ないし6時間とされています。実際6時間の阻血時間があった患者の術後経過は非常に困難なもので、幸い死亡はしなかったものの機能の改善はありませんでした。そこでこの安全な肺保存の限界を延ばすために、Stanford 大学の方法 (PGE1+Euro-Collins' flush, (10)) や、東北大学の藤村らの開発した保存液(11)を試用していますが、現在のところ満足のできる保存法はみつかっていません。もう一つの大きな問題点は肺の急性拒絶の診

断と治療です。現在トロント総合病院での急性拒絶の診断はあくまで臨床診断で、呼吸困難、発熱、胸部レントゲン写真上の浸潤影、ステロイド治療に対する反応などで診断されています。急性拒絶と感染、特にウイルス感染との鑑別が移植後にとっても重要になりますが肺移植においてははまだ急性拒絶の診断法が確立されていない状態にあります。他の施設でも経気管支肺生検¹²⁾、気管支肺胞洗浄¹³⁾などが心肺移植後に官われていますが、一定の評価を受けるには至っていません。

肺移植という新しい治療法がより広く受け入れられるためには、これらの問題点が解決されなければなりません。今後のこの分野での研究が切に求められています。

おわりに

トロント総合病院において末期の肺疾患を持つ患者に対し、一側あるいは両側肺移植が行われています。1983年11月から1988年10月までの成績では、一側肺移植で17例中9例、両側肺移植で14例中11例の長期生存が得られています。現在気管気管支吻合部の治療、確実な肺保存法の開発、肺の急性拒絶の診断と治療などが大きな問題点として残されていますが、末期の肺疾患を持つ患者の治療法として肺移植の重要性が今後ますます増していくと考えられます。

文 献

- 1) Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1140-45.
- 2) Lima O, Goldberg M, Peters WJ, Ayabe H, Townsend E, Cooper JD. Bronchial omentopexy in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 418-21.
- 3) Morgan E, Lima O, Goldberg M, Ayabe H, Ferdman A, Cooper JD. Improved bronchial healing in canine left lung reimplantation using omental pedicle wrap. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 134-9.
- 4) Dubois P, Choiniere L, Cooper JD. Bronchial omentopexy in canine lung allotransplantation. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 211-4.
- 5) Patterson GA, Cooper JD. Status of lung transplantation. *Surg Clin North Am* 1988; 68: 545-58.
- 6) Saunders NR, Egan TM, Chamberlain D, Cooper JD. Cyclosporine and bronchial healing in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 993-9.
- 7) Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, et al. Technique of successful lung transplantation in humans. 1987; 93: 173-81.
- 8) Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, et al. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 626-33.
- 9) Todd TR, Goldberg M, Koshal A, et al. Separate extraction of cardiac and pulmonary grafts from a single organ donor. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 356-9.
- 10) Baldwin JC, First WH, Starkey TD, et al. Distant procurement for combined heart and lung transplantation using pulmonary artery flush and simple topical hypothermia for graft preservation. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: 670-3.
- 11) Fujimura S, Handa M, Kondo T, Ichinose T, Shiraishi Y, Nakada T. Successful 48-hour symple hypothermic preservation of canine lung transplants. *Transplant Proc* 1987; 19: 1334-6.
- 12) Higenbottam T, Stewart S, Penketh A, Wallwork J. Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of rejection in heart-lung transplant patients. *Transplantation* 1988; 46: 532-9.
- 13) Griffith BP, Paradis IL, Zeevi A, et al. Immunologically mediated disease of the airways after pulmonary transplantation. *Ann Surg* 1988; 208: 371-8.