主 論 文

Low risk donor lungs optimize post-lung transplant outcome for high lung-allocation-score patients

（低リスクドナー肺は、高い肺分配スコア患者の肺移植後の転帰を最適化する）

[緒言]

肺移植は末期肺疾患の患者に確立された治療法である。しかし、肺移植が可能かどうかは提供臓器の数や状態に左右されるため、待機リスト上での死亡率は高いままである。この状況における肺移植の生存利益を最大限にするために、lung allocation score（LAS）を用いた新たな肺分配方法が、米国の臓器移植ネットワーク（OPTN）によって 2005 年 5 月に開始された。現在、LAS システムは、重篤な状態の候補者の待期期間を短縮し、肺移植における様々な疾患患者の待機リスト上での死亡率を改善することができ、さらに、一般的に妥当な分配方法として確立されている。LAS の算定概念は、主に待機リスト上でのレシピエントの緊急性と移植後の生存率の 2 つの要素に基づいている。緊急性に基づく優先順位付けの方針は、明らかに待機リストの死亡率の削減に寄与する。さらに、米国データベースを用いたいくつかの研究では、LAS が移植後の結果（術後 1 年の生存率）を予測できると結論づけている。

一方、レシピエントの状態と同様に、ドナー肺の状態は移植後の結果にかなりの影響を及ぼすとされている。したがって、移植後転帰の予測因子としての LAS の検証分析を行う際には、ドナー因子を考慮する必要がある。しかしながら、LAS と移植後転帰との間で詳細なドナーパラメーターを含めて分析した研究はほとんどない。Oto らはドナー肺評価のために、肺移植後早期転帰を正常に予測できるドナースコアリングシステムを提案した。Lung donor score（DS）には、重症度に応じて層別化された 5 つの標準ドナー基準因子が含まれる(Table 1)。このスコアリング方法は、ヨーロッパおよび北米の研究で検証され有用であるとされている。

米国の LAS システムは、世界中の肺移植に導入可能な洗練されたコンセプトの可能性がありうる。しかし、臓器利用率は国によって大きく異なり、また、地域間で使用するドナー肺の質にもばらつきがある。したがって、レシピエント因子とドナー因子を組み合わせた概念は、普遍的な結論を導くために LAS の検証分析に用いられるべきである。

我々は、ドナー肺の状態によって、予測因子としての LAS がどのような影響を受けるのかを調べた。

[材料と方法]

患者選定

1998 年から 2015 年までに岡山大学病院にて行われた肺移植症例 145 例を後方視的に検討した。臓器移植ネットワークへの登録を原則とし、脳死肺移植待機が難しいと判断したとされた患者は岡山大学病院の倫理委員会を通して、生体肺移植を行った。37 例の肺高血圧症例については、肺移植術前の管理と手術手技によるバイアスを取り除くために、除外した。

ドナー選定と摘出

臓器移植ネットワークが血液型、体格をマッチさせて斡旋を行った。斡旋された臓器を使用するかどうかは経験のある医師が最終的に決定した。肺摘出方法は一般的な方法で行った。現在は EP-TU 還流液を使用しており、肺の損傷が少なければバックテーブルにて逆行性還流を行った。

肺移植方法と術後管理

疾患特異性（感染・肺高血圧の有無）によって片肺か両肺移植かが決定された。吻合は基本的に連続縫合にて行われた。肺移植中に酸素化が不十分であれば人工心肺が使用された。術後の免疫抑制剤として 3 剤併用（カルシニューリン阻害剤、細胞増殖阻害剤、ステロイド）を基本とした。

ドナー肺とレシピエントの状態評価

ドナー肺の質を客観的評価するために lung donor score（DS）を使用した(table 1)。また、レシピエント

評価のために lung allocation score を使用した。DS4 点を境界として 2 群に分けて、それぞれのパラメーターを比較検討した。

[結果]

患者背景

2 群間で年齢、クレアチニン、6 分間歩行試験、待期期間、LAS の間に有意差を認めた(table 2)

ドナー背景ならびに移植時要素

2 群間でドナーの P/F ratio、生体か脳死肺移植かの術式、虚血時間、出血量、DS において有意差を認めた（Table 3）

2群間における LAS と術後成績の関連性

高 DS 群では LAS が上昇するにしたがって術後の P/F ratio は減少しており関連性を認めるが、低 DS 群では関連性は認められなかった（Figure 1）。さらに生体移植症例を除いた場合でも同様の結果であった。さらに、高 DS 群と低 DS 群を LAS によって計 4 群に分けた場合、高 DS における高 LAS 群、低 LAS 群では挿管期間、ICU 滞在期間、酸素必要期間、入院日数に有意差があるか有意な傾向があった（Table 4）。それに対し、低 DS 群ではいずれの要素でも有意差は認めなかった。また、原発性移植肺機能不全（PGD）において、高 DS 群では LAS との関連が示唆されるが、低 DS 群では関連はなかった（Table 5）。さらに長期成績において、高 DS 群と、低 DS 群の生存率に差は認めなかった（Figure 2）。また、其々の群において高 LAS,低 LAS で分けた場合には、有意差はないが、高 DS・高 LAS で長期成績が悪い傾向にあった（Figure 3A）。一方、低 DS 群では高 LAS、低 LAS 間の生存率に有意差は認めなかった。

[考察]

本研究は、低 DS 群における LAS の上昇が ICU 滞在期間などの肺移植後短期成績を悪化させる要因とは関連がなかったことを示した。一方で、高 DS 群では LAS の上昇と短期成績の悪化に関連を認めた。さらに長期生存率において、低 DS 群における低・高 LAS の患者において生存率に差がなかったことを示した。このことは、LAS システムが DS＞4の基準外ドナー肺が移植された場合に移植後結果の予後予測として効果的であることを示している。LAS≧50 で分けたのは過去の報告を参考とした。DS＞4で分けることにした理由として通常の基準から複数の逸脱がある境界が 4 であったからである。

本研究結果は LAS と肺移植後の成績に関連性がないという過去の報告をサポートしている。いくつかの論文では、ECMO を必要とするような高 LAS 症例において、ECMO を必要としなかった群と生存率に差がなかったと報告している。また、両肺移植を高 LAS 患者は低 LAS 患者に片肺移植を行った場合よりも成績が良いという報告もある。これらの報告は、ドナー肺の状態によって良好な肺移植後成績を得られることを示しており、肺移植後成績を予測する場合には、レシピエントの状態だけではなくドナー肺の状態も考慮する必要があると思われる。

我々が使用したドナー肺のスコアリングシステムとその結果は、Oto らの報告と同様の結果であった。ドナー肺スコアリングシステムを使用した報告はほとんどないが、肺移植成績は過去の報告と比較し妥当な結果であった。Sommer らは基準逸脱肺を使用する場合には病状が安定した患者を選択することが重要と述べている。Mulligan らは LAS≧70 以上の患者が基準逸脱肺を移植された場合、移植後 1 年の成績が悪化すると述べている。我々の報告も同様に、最適なドナー肺は、高 LAS 患者でも良好な結果を得られることを示し、さらに基準逸脱肺が全身状態の悪い患者に使用されるべきではないことを示した。この研究では、ドナー/レシピエントのリスクマッチングと移植後の結果との相関に関する合理的な結果が得られた。

日本では歴史的にドナー出現率が低く、基準逸脱肺を使用するためドナー使用率は約 70%と欧米と比較し高率である。さらに我々が使用していたドナー肺は基準を 2 つ以上逸脱したものが多かった。一方で生体ドナー肺は高品質であると考えられており、低 DS 群に含まれている。我々の研究におけるこれらのユニークで幅広いドナー特性は、LAS 機能を検証し、ドナー/レシピエントの様々なリスクマッチングモデルを検証するための理想的な下地を提供したと思われる。

肺移植患者の選定は肺移植後成績を維持するためのカギとなり、高 LAS 患者は不適切な患者と思わる

可能性がある。しかし、我々の研究で DS<4 における長期成績は良好であり、良質のドナー肺が利用可能である場合、LAS 単独は移植後の結果の適切な予測因子ではないことを示している。しかしながら、患者選定の際には LAS に反映されていない様々な要素を考慮する必要があるため、最終的には症例毎にレシピエントとドナーのリスク因子を鑑みて十分に検討する必要がある。

本研究ではいくつかの限界がある。本研究は 17 年にわたる長期の後方視的研究であること。その過程で免疫抑制剤や術後管理方法が変化していること。さらに疾患別の検討ができていないこと。肺血管疾患を除外していること。LAS を OPTN のホームページで計算したこと。症例がナショナルベースと比較し少ないこと。

[結論]

低リスクのドナー肺が提供されれば、肺移植は実現可能であり、高 LAS 患者でさえも生存利益を享受することができる。 しかし、高 DS 肺が高 LAS レシピエントへ移植される場合は、原発性移植肺機能不全やより長い ICU 滞在・入院と関連していた。 低リスクのドナー肺を利用する場合、LAS システムによって評価されるようなレシピエント状態は、肺移植後の結果を適切に予測することができなかった。