

肺レシピエント選択基準の 見直しについて

肺レシピエント選択基準について、適合基準に合致する候補者の優先順位については、ABO式血液型の一致や、待機期間、肺の大きさ、術式などを勘案して決定することとされているが、現行の基準では、以下のような問題が指摘されている。

1.待機期間について（生存率に着目した調整）

2.縮小肺移植について（ドナー肺が移植に至る可能性を広げる）

1. 待機期間について

(1)現状

- 現行では、移植に至る原疾患や重症度によらず、登録後の待機期間の長い候補者を優先することとされている。この結果、登録後、短期間に病状が進展する場合には、移植に至ることなく、死亡することとなる。
- いずれの原疾患であっても、短期間に病状が進展する可能性は否定できないものの、概ね以下のような傾向が認められる。
 - ・ 気管支拡張症群や、間質性肺炎群の候補者の場合、他の疾患の候補者と比較して、待機期間中死亡率が高く、登録後の累積生存率が低い。
 - ・ 特発性間質性肺炎の場合を中心に、肺移植後の死亡危険度が、待機中の死亡危険度と比較して、有意に良好である。
- また、移植希望者の原疾患は特発性間質性肺炎が最も多いが、実際に脳死下の臓器移植提供により移植を受けた者の原疾患では肺リンパ脈管筋腫症が多い。

(2)基本的な考え方

- 原疾患の間で移植機会に差がある現状を是正する。
- また、その是正により、候補者全体の生存率の改善など、全体として従来以上の成果が期待される場合には、結果としてドナーの意思の最大限尊重することにもなる。
- なお、脳死下で提供される肺の数には限度があることから、レシピエント選択基準の見直しを行う場合には、これまでに提供を受けていた病態像の候補者に提供される肺が少なくなる可能性について、十分な留意が必要である。

1. 待機期間について(現状)

待機期間による優先順位のイメージ(現状)

血液型、大きさ等が適合条件に合致している候補者の優先順位は、原疾患によらず、待機期間の長さで決定する。

(候補者リストの例)

順位	原疾患	血液型	肺の大きさ	待機期間(日)
1	肺リンパ脈管筋腫症	一致	10%	683
2	<u>特発性間質性肺炎</u>	一致	5%	550
3	閉塞性細気管支炎	一致	-8%	322
4	肺気腫	一致	2%	268
5	<u>びまん性汎細気管支炎</u>	一致	8%	168
6	閉塞性細気管支炎	一致	-10%	150
7	<u>特発性間質性肺炎</u>	一致	-1%	107
8	原発性肺高血圧症	一致	7%	81
9	<u>気管支拡張症</u>	一致	3%	54
10	原発性肺高血圧症	一致	-5%	36

1. 待機期間について(現状)

肺移植登録待機候補者の転帰

n=587名(平成10年8月～平成24年2月29日)

移植実施総数 167

脳死 130

〔 法改正前 66

法改正後 64

生体 35

渡航 2

移植実施
28%

待機中死亡
40%

待機中
31%

登録取り消し
1%

病状が活動性 122

(移植希望あり)

病状が安定 59

(現在の移植希望なし)

肺移植登録後の生存率

(n=587名)

生存率	(%)
6ヶ月	86
1年	74
2年	62
3年	54
5年	38

脳死肺移植者の平均待機期間

(n=130名)

全体	32ヶ月
改正法施行前	36.7ヶ月
改正法施行後	27.1ヶ月

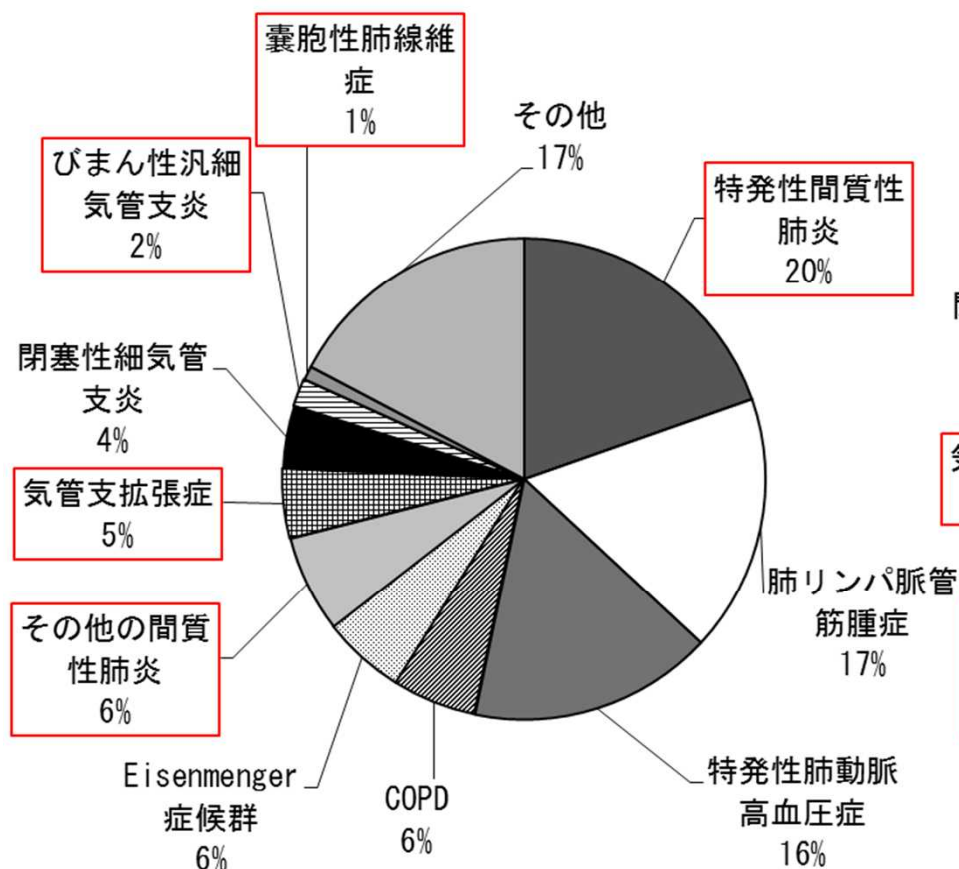
出典: 日本呼吸器外科学会 移植委員会

第1回全体ドナー肺配分方法検討ワーキンググループ会議(資料4)

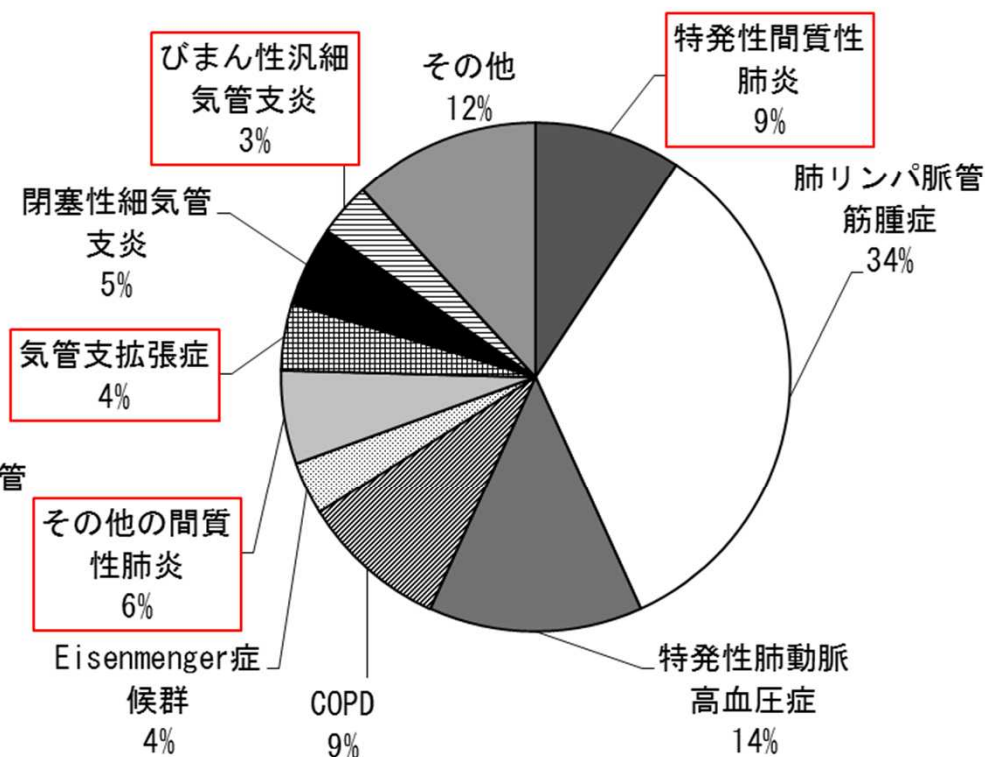
1. 待機期間について(現状)

肺移植登録者全体では、特発性間質性肺炎、肺リンパ脈管筋腫症、特発性肺動脈高血圧症の順に登録者が多い。実際に肺移植を受けたレシピエントの原疾患は、肺リンパ脈管筋腫症が3割を占めており、肺動脈性肺高血圧症14%、特発性間質性肺炎が9%と、肺移植登録者の疾患別割合とは異なる。

肺移植登録者の原疾患 (n=214)
(平成25年7月1日現在)



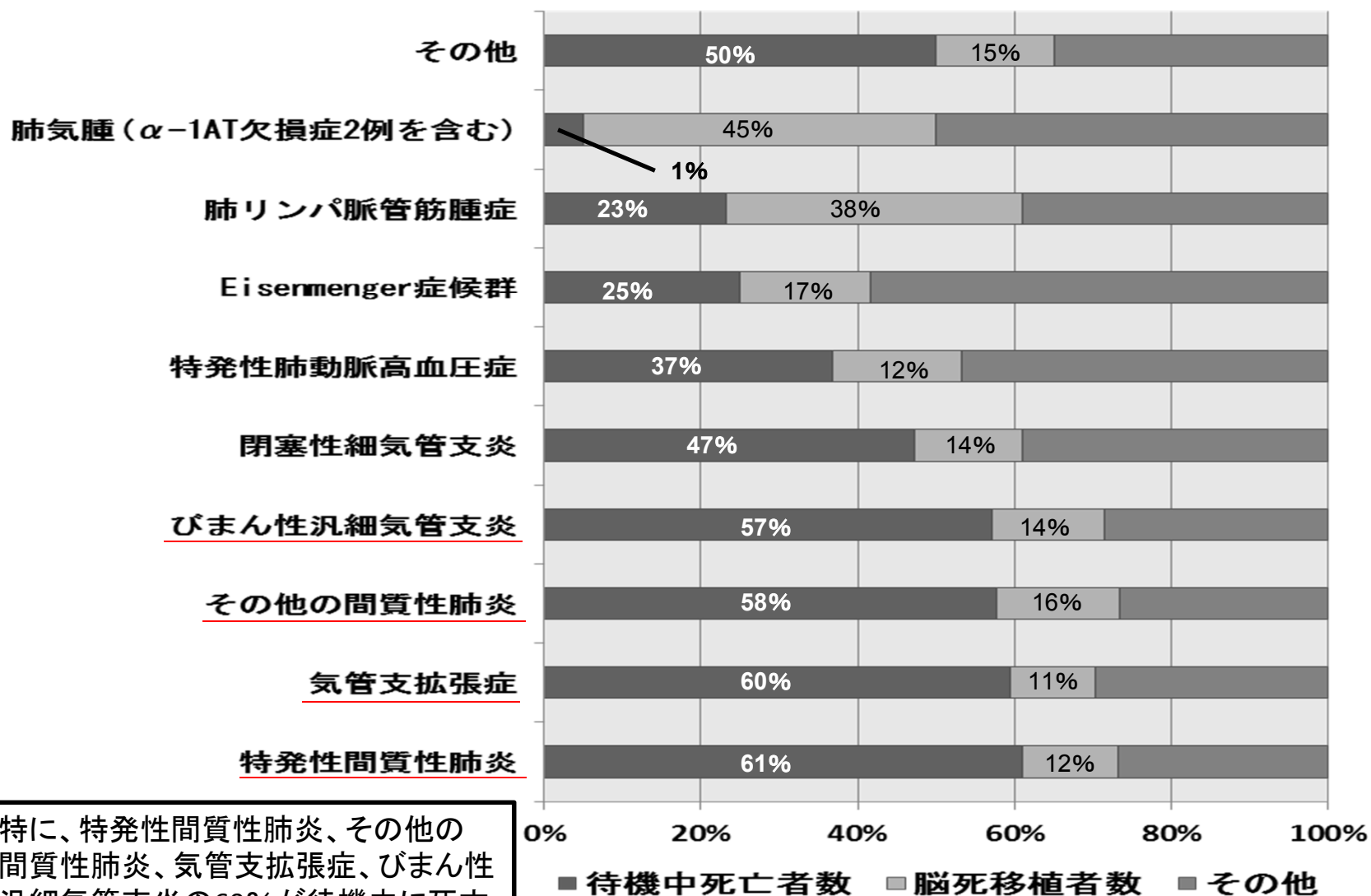
法施行後脳死下肺移植全症例の原疾患
(n=118)



1. 待機期間について(現状)

疾患別肺移植登録者の転帰

肺移植登録者の原疾患によって、待機期間中死亡率に差がある。



特に、特発性間質性肺炎、その他の間質性肺炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎の60%が待機中に死亡している。

出典: 日本呼吸器外科学会 移植委員会

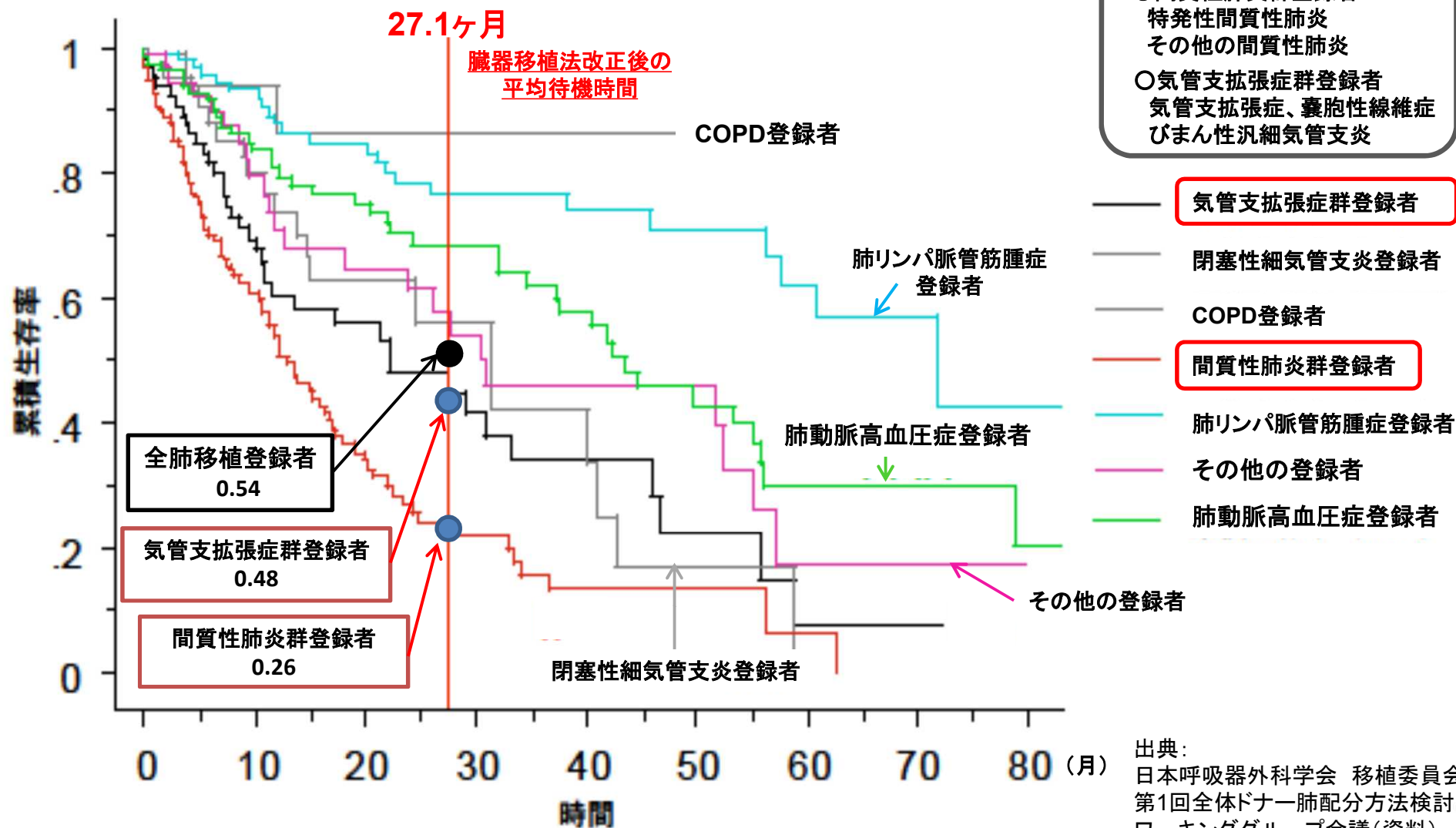
第1回全体ドナー肺配分方法検討 ワーキンググループ会議(資料) 6

1. 待機期間について(現状)

疾患別登録後累積生存率(n=528)

登録しているが、状態が安定しており現在の移植希望なしの登録者は除く

肺移植待機中の登録後累積生存率も疾患毎に差が生じている。
→特に、間質性肺炎群・気管支拡張症群の累積生存率が他疾患に比べて低い。



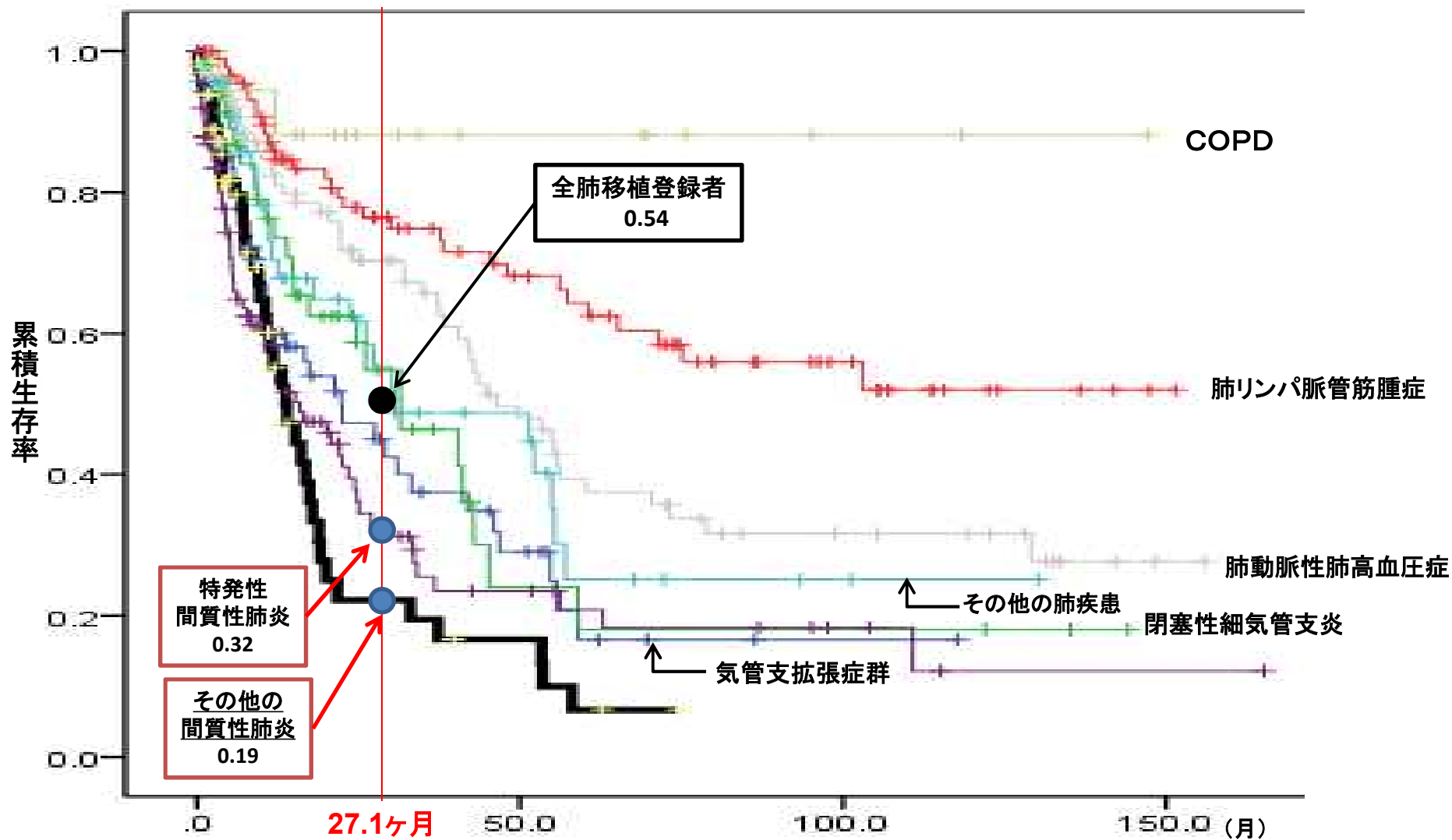
出典：
日本呼吸器外科学会 移植委員会
第1回全体ドナー肺配分方法検討
ワーキンググループ会議(資料)

1. 待機期間について(現状)

疾患別登録後累積生存率(n=528)

登録しているが、状態が安定しており
現在の移植希望なしの登録者は除く

間質性肺炎群の中でも、その他の間質性肺炎は特発性間質性肺炎に比べても予後が不良である。



出典:

日本呼吸器外科学会 移植委員会

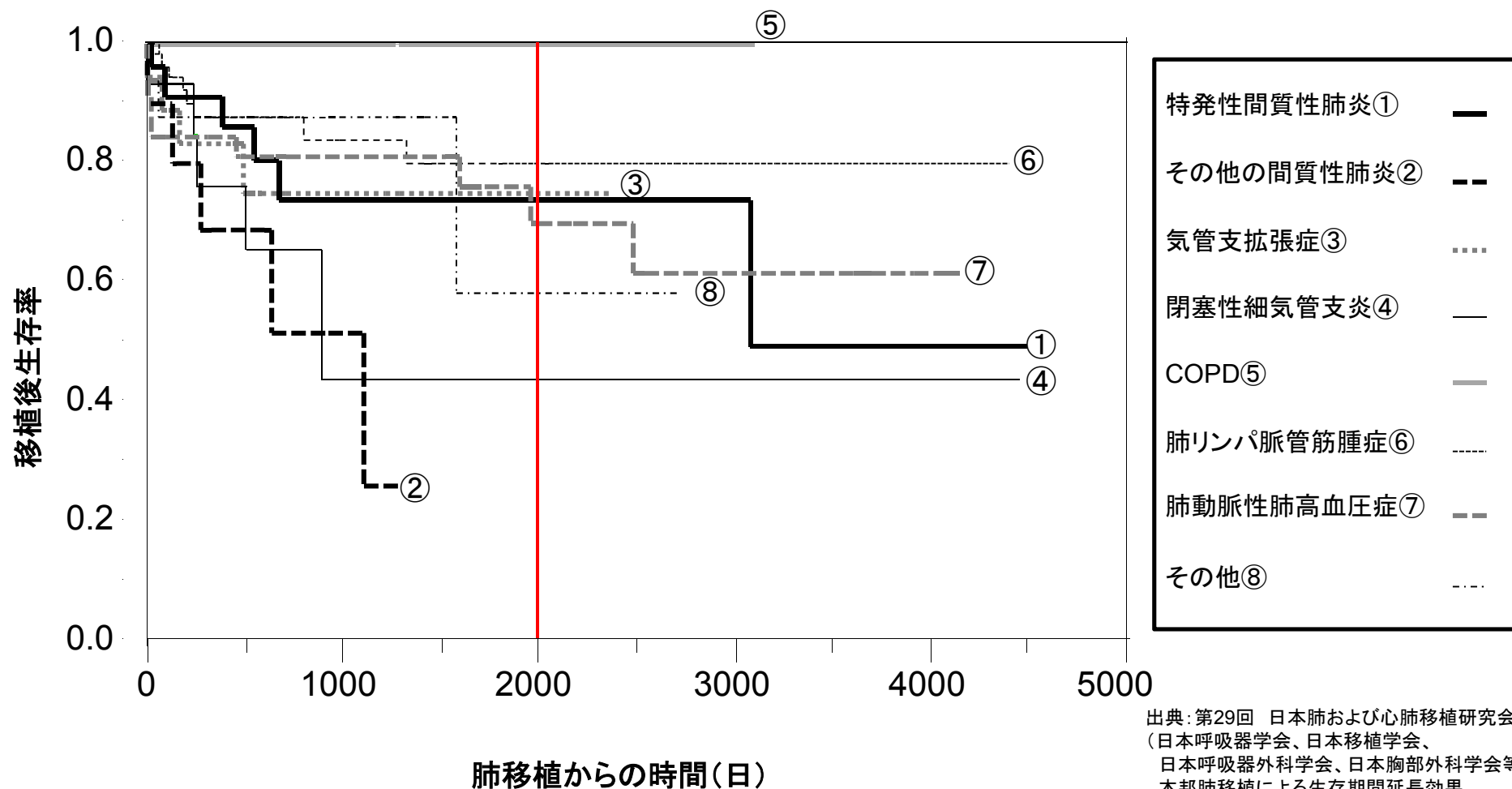
第1回全体ドナー肺配分方法検討 ワーキンググループ会議(資料) 8

1. 待機期間について(現状)

肺移植登録者の肺移植後(生体、脳死下)生存曲線(n=624)

移植後2000日までの移植後生存率は、特発性間質性肺炎(①)、気管支拡張症(③)、肺動脈性肺高血圧症(⑦)、肺リンパ脈管筋腫症(⑥)の間で差がみられない。

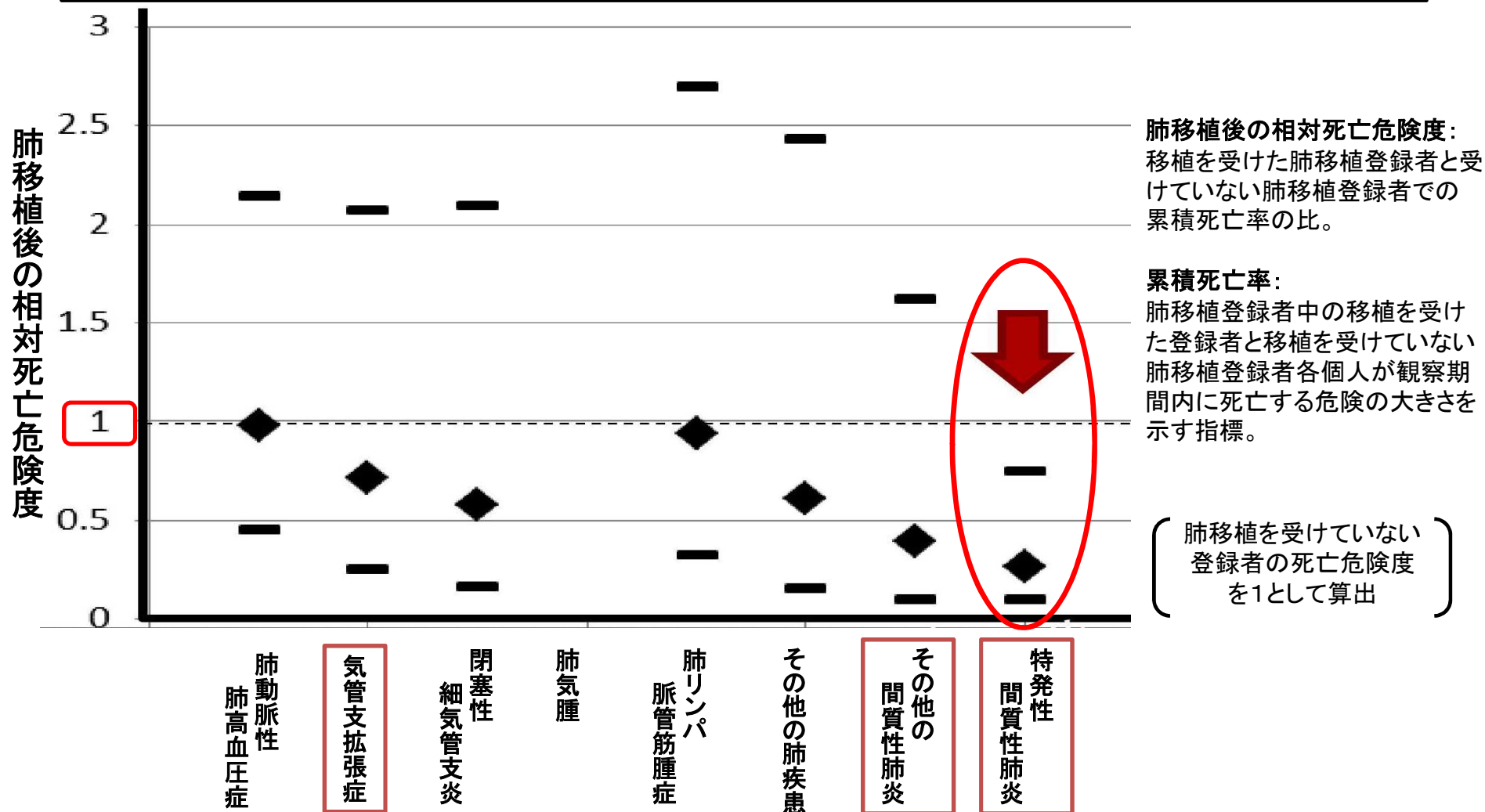
特発性間質性肺炎及び気管支拡張症の移植後生存率は、肺動脈性肺高血圧症や肺リンパ脈管筋腫症患者と同等程度まで改善される。



1. 待機期間について(現状)

移植後(脳死、生体)の相対死亡危険度(多変量解析) (平成10年8月～平成24年7月31日 n=624)

移植後の特発性間質性肺炎の死亡危険度は、登録者の死亡危険度と比較して半分以下である。



出典: 第29回 日本肺および心臓移植研究会
(日本呼吸器学会、日本移植学会、日本呼吸器外科学会、日本胸部外科学会など)
本邦肺移植による生存期間延長効果 佐藤雅昭ら

1. 待機期間について

(1) 対応案

○ 現状で、

- ・ 他の疾患と比較して登録後の累積生存率が低いが、
- ・ 移植によって、死亡危険度の改善を期待できる

特発性間質性肺炎、及び気管支拡張症群（気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、嚢胞性線維症）の候補者について、登録後に、他の疾患と同等の生存率を達成できるよう、優先順位の決定上、特発性間質性肺炎の候補者には12ヶ月、気管支拡張群の候補者には6ヶ月の加算をすることが考えられる。

1. 待機期間について

(2) 検討すべき論点

- 間質性肺炎群の特発性間質性肺炎及びその他の間質性肺炎について、待機中累積生存率や術後生存率の違いから、両者を区別して取り扱うべきか。
- 現在までに、肺移植の適応を受けた時点での個々の症例の重症度、死亡までの期間、発症から肺移植適応をうけるまでの期間のデータはなく、肺移植適応症例の予後予測に有用な研究成績がなかった。これらの基礎疾患資料がないなかで、特定の原疾患の候補者について、待機期間を加算することについてどう考えるか。
- 加算する期間の長さを、特発性間質性肺炎の候補者や、気管支拡張群の候補者に加算をする期間として、それぞれ12ヶ月、6ヶ月は適切かどうか。
- これまで、一定数の肺の提供を受けていた肺リンパ脈管筋腫症や肺動脈高血圧症等の登録後の累積生存率に及ぼす影響が限定的か。
- 全体の登録後の累積生存率の改善など、候補者全体に与える効果が期待できるか。

1. 待機期間について(対応案)

待機期間による優先順位のイメージ(現状)(再掲)

血液型、大きさ等が適合条件に合致している候補者の優先順位は、原疾患によらず、待機期間の長さで決定する。

(候補者リストの例)

順位	原疾患	血液型	肺の大きさ	待機期間(日)
1	肺リンパ脈管筋腫症	一致	10%	683
2	<u>特発性間質性肺炎</u>	一致	5%	550
3	閉塞性細気管支炎	一致	-8%	322
4	肺気腫	一致	2%	268
5	<u>びまん性汎細気管支炎</u>	一致	8%	168
6	閉塞性細気管支炎	一致	-10%	150
7	<u>特発性間質性肺炎</u>	一致	-1%	107
8	原発性肺高血圧症	一致	7%	81
9	<u>気管支拡張症</u>	一致	3%	54
10	原発性肺高血圧症	一致	-5%	36

1. 待機期間について(対応案)

待機期間による優先順位のイメージ(見直し後)

間質性肺炎及び気管支拡張群の候補者については、優先順位の判定上、それぞれ12ヶ月、6ヶ月待機期間の加算を行う。

(候補者リストの例)

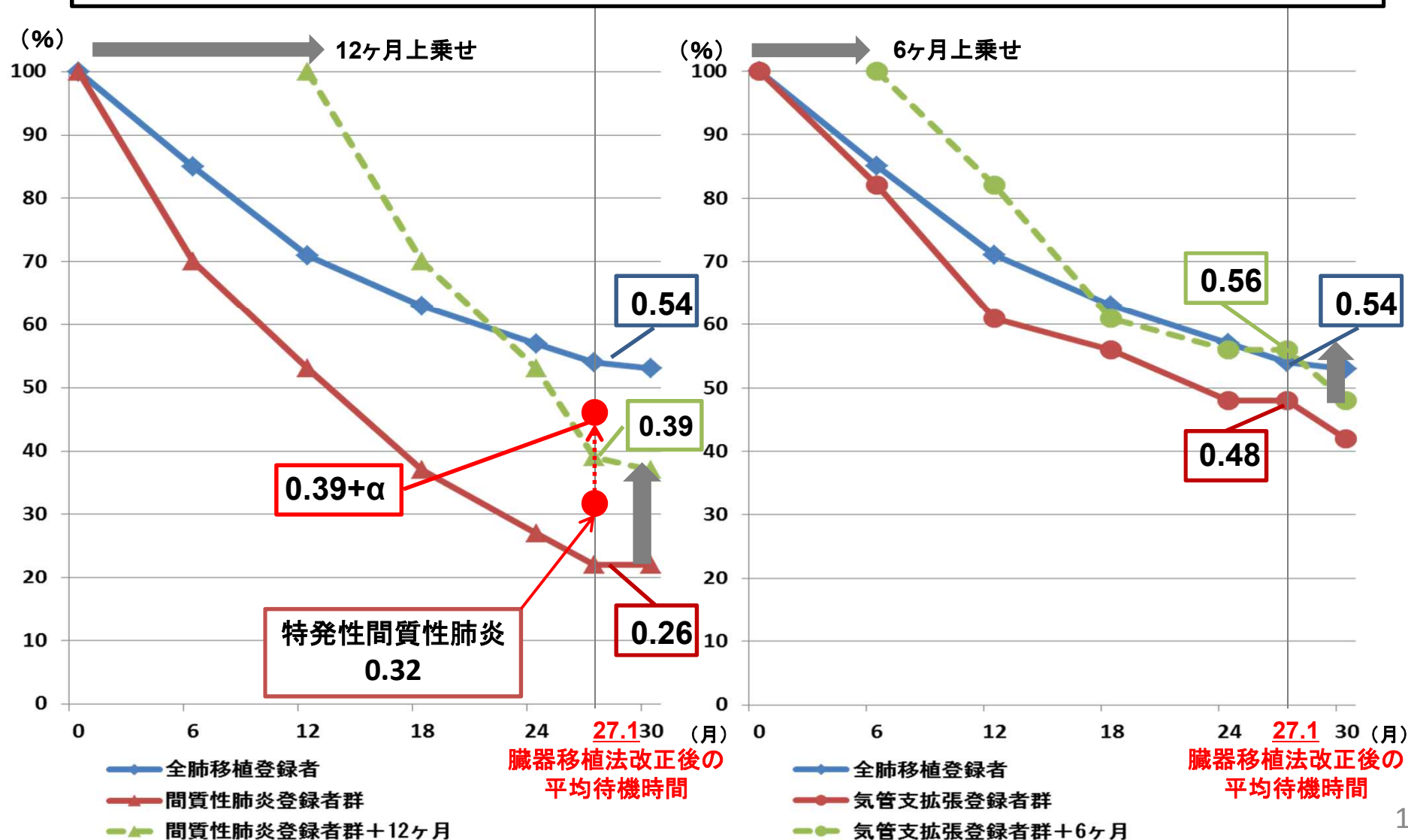
見直し後の 順位	現行基準で の順位	原疾患	血液型	肺の大きさ	見直し後の 待機期間(日)	現行基準での 待機期間(日)
1	2	特発性間質性肺炎	一致	5%	910	550
2	1	肺リンパ脈管筋腫症	一致	10%	683	683
3	7	特発性間質性肺炎	一致	-1%	467	107
4	5	びまん性汎細気管支炎	一致	8%	348	168
5	3	閉塞性細気管支炎	一致	-8%	322	322
6	4	肺気腫	一致	2%	268	268
7	9	気管支拡張症	一致	3%	234	54
8	6	閉塞性細気管支炎	一致	-10%	150	150
9	8	原発性肺高血圧症	一致	7%	81	81
10	10	原発性肺高血圧症	一致	-5%	36	36

1. 待機期間について(対応案)

間質性肺炎と気管支拡張症群の登録後生存率のイメージ(見直し後)

出典: 日本呼吸器外科学会 移植委員会
第1回全体ドナー肺配分方法検討 ワーキンググループ会議(資料)

優先順位決定上の待機時間の加算を行う事で、肺移植の機会が増大するため、間質性肺炎群及び気管支拡張症群共に法改正後の平均待機期間である登録後27.1ヶ月の生存率は理論上改善する。

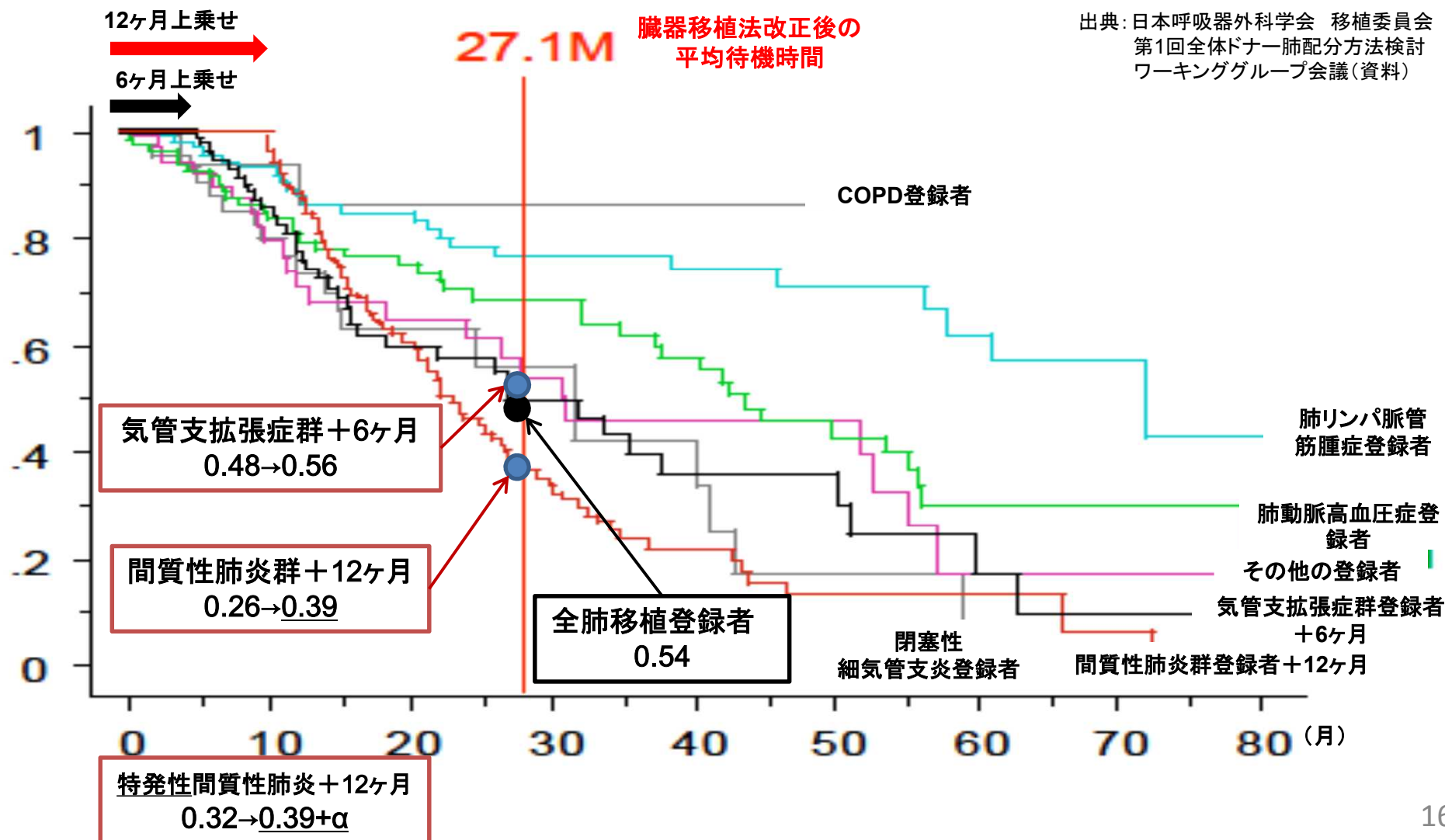


1. 待機期間について(参考)

(参考)疾患別登録後生存率のイメージ(見直し後)

優先順位決定上の待機時間の加算により、法改正後の平均待機期間である登録後27.1ヶ月の生存率は、間質性肺炎群は26%→39%に、気管支拡張症群は48%→56%に改善することとなり、全肺移植登録者の生存率54%との差は理論上縮小する。

特発性間質性肺炎に限定すると、上乘せにより生存率は32%→39%+ α まで改善する。



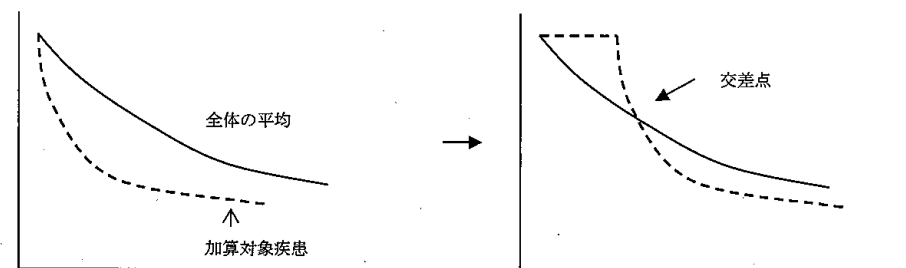
1. 待機期間について(参考)

(参考)待機期間の加算による平均待機期間における累積生存率のシュミレーション(学会案)

1. 足し算法

平均待機期間である27.1ヶ月時点において、
間質性肺炎群(IP)に12ヶ月、16ヶ月
気管支拡張症群(BE)に6ヶ月、10ヶ月
閉塞性細気管支炎(BO)に3ヶ月、6ヶ月
待機期間の加算を行ないシュミレーションした。

図1: 足し算法による生存曲線変化のイメージ

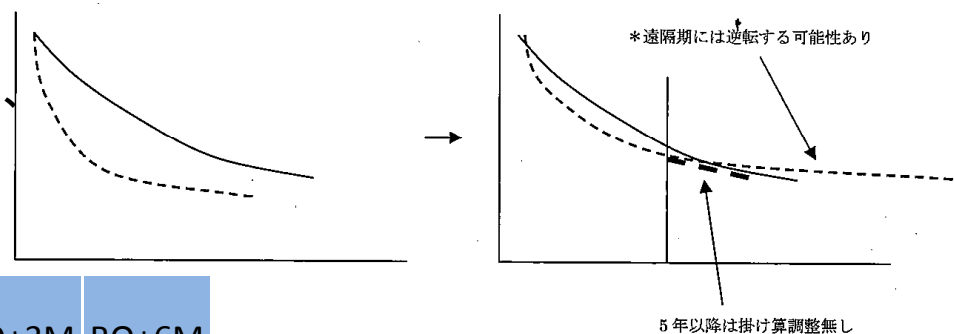


平均待機期間 27.1ヶ月	全例(587例)	IP(171例)	IP+12M	IP+16M	BE(73例)	BE+6M	BE+10M	BO(49例)	BO+3M	BO+6M
累積生存率 (%)	60	26	47	59	51	58	61	56	63	63

図2: 掛け算法による生存曲線変化のイメージ

2. 掛け算法

間質性肺炎群に2倍、気管支拡張症群に1.5倍、
閉塞性細気管支炎に1.2倍の乗数を掛けて
シュミレーションした。



平均待機期間 27.1ヶ月	全例(587例)	IP+16M	BE+10M	BO	BO+3M	BO+6M
累積生存率 (%)	60	59	61	56	63	63

出典: 日本呼吸器外科学会 移植委員会
第1回全体ドナー肺配分方法検討
ワーキンググループ会議(資料)

2. 縮小肺移植について

(1) 現状

- 脳死下で肺の提供が承諾された139例のうち、65例については、肺炎や無気肺、ドナーの年齢等の医学的理由により、両肺またはいずれか一方の片肺が移植に至っていない。
- このように移植に至らなかったドナー肺でも、医学的異常所見のある部位を切除することにより、移植が可能となる場合がある。
- しかし、現行のレシピエント選択基準では、血液型や肺の大きさ等の適合基準に合致している候補者の中で受諾者がいなかった場合は、あっせん中止となり、縮小肺移植を考慮した候補者の選択は行われていない。

(2) 基本的な考え方

- 最新の医学的知見を踏まえつつ、安全性と公平性を確保しながら、現在移植に至っていないドナー肺を最大限生かす方策はあるか。
- 肺に異常所見のある肺を一部切除して移植する場合であっても、現在の医学的知見に照らせば、異常所見のない肺の移植と同等の安全性を確保できると考えてよいか。

現行の肺移植レシピエント選択における優先順位づけの考え方(1)

1. 適合条件

血液型及び肺の大きさ等が適合条件に合致する肺移植登録者を候補者とする。

2. 優先順位

1. の候補者について、以下の項目を順に勘案して順位付けした候補者リストを作成する。

①親族

②ABO式血液型

③待機期間

④肺の大きさ（成人(18歳以上)間、小児(18歳未満)間を優先)

肺の大きさの評価方法

以下の年齢区分に応じた計算式による。

- ①ドナー及びレシピエントがいずれも18歳以上の場合
(ドナーの予測肺活量^注) / レシピエントの予測肺活量^注 - 1) × 100の値(%)
- ②ドナー及びレシピエントがいずれも18歳未満の場合
(ドナーの身長 / レシピエントの身長 - 1) × 100の値(%)
- ③ドナー及びレシピエントの年齢が①又は②の場合に該当しない場合
(ドナーの身長 / レシピエントの身長 - 1) × 100の値(%)

注) 予測肺活量の計算式

(男性) 予測肺活量(L) = $0.045 \times \text{身長(cm)} - 0.023 \times \text{年齢} - 2.258$

(女性) 予測肺活量(L) = $0.032 \times \text{身長(cm)} - 0.018 \times \text{年齢} - 1.178$

2. 縮小肺移植について(現状)

脳死下臓器提供の承諾と移植の状況

脳死下で肺の提供を承諾した139例のうち、68例(49.0%)が肺移植に至っていない。

脳死下肺移植			
承諾数		139	
移植に至ったドナー数		両方の肺を移植	片肺のみを移植
		71 ^{*1}	25
移植に至らなかったドナー数		両肺共に至らず	片肺至らず
		43	25
至らなかった理由	ドナーの医学的理由	40	25
	レシピエントの医学的理由	0	0
	ドナーとレシピエントの体格差	1	0
	適合者不在	2 ^{*2}	0

<ドナーの医学的理由>(重複あり)

- ・肺炎 41/65(63.1%)→左肺断念5例、右肺断念11例、両肺断念25例
- ・無気肺 18/65(27.7%)→左肺断念3例、右肺断念5例、両肺断念10例
- ・ドナ一年齢 5/65(7.7%)・気管支喘息 4/65(6.2%)・胸水 3/65(4.6%)・肺水腫 3/65(4.6%)
- ・気管支分岐異常、肺気腫、肺挫傷、気道熱傷、真菌・抗酸菌感染症、肺サルコイドーシス、咽頭MRSA、喫煙歴 各1/65(1.5%)

*1 両肺移植→1名に両肺を移植、もしくは2名に片肺移植

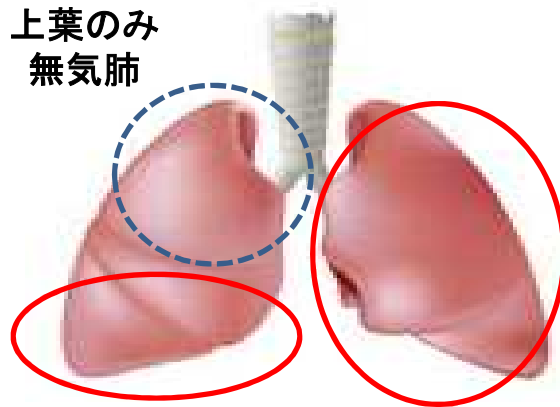
*2 登録者数が少なかった初期に適合者不在のため移植を断念した例。

縮小肺の移植が可能な場合について

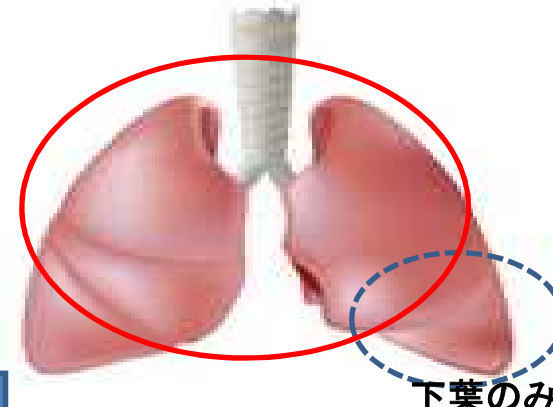
ドナーに肺炎、無気肺など医学的理由があり移植に至っていないドナー肺についても、異常所見のある部位を切除することにより移植が可能となる場合がある。

<ドナーの肺の状況>

上葉のみ
無気肺

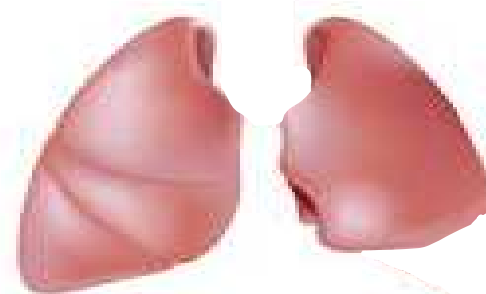
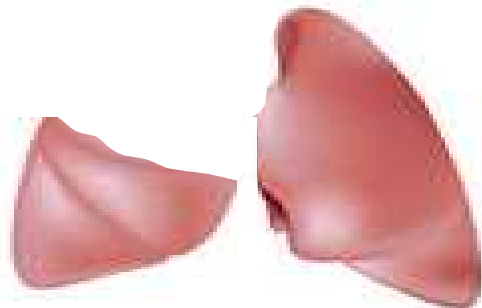


下葉のみ
肺炎



無気肺や肺炎の部分を
切除して、レシピエントに移植

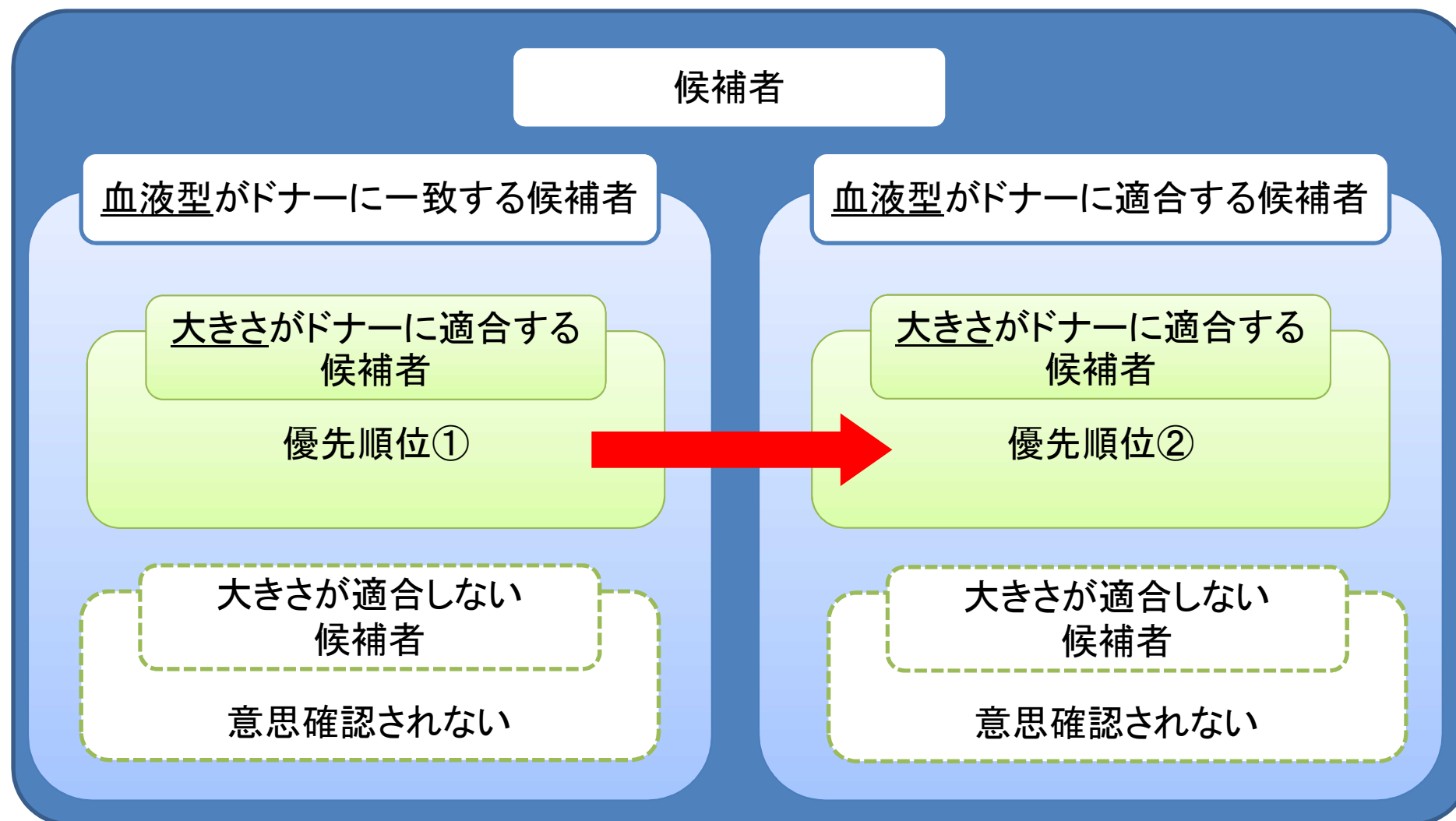
<移植後のレシピエントの肺の状況>



2. 縮小肺移植について(現状)

現行のレシピエント選択基準により候補者を選択する場合の流れ(現状)

現行のレシピエント選択基準では、血液型や肺の大きさ等の適合基準に合致している候補者の中で受諾者がいなかった場合は、あっせん中止となり、移植に至らない。



2. 縮小肺移植について(現状)

現行のレシピエント選択基準による優先順位のイメージ

医学的理由により移植を断られた肺でも、異常所見のある部位を切除することにより、その肺の一部を小児等の体格の小さなレシピエント等に移植を行える場合があるが、縮小の可能性を考慮した意思確認は行われていない。

優先順位	血液型	肺の大きさ	待機期間	確認結果
1	一致	適合	550	拒否
2	一致	適合	268	拒否
3	一致	適合	107	拒否
4	適合	適合	322	拒否
5	適合	適合	81	拒否
6	適合	適合	54	拒否
—	一致	不適合	550	—
—	一致	不適合	268	—
—	一致	不適合	107	—
—	適合	不適合	322	—
—	適合	不適合	81	—
—	適合	不適合	54	—

肺の大きさが適合しない候補者には意思確認されないため、移植に至らない。

異常所見のある肺を移植した場合の術後成績 (岡山大学における脳死下肺移植 平成4年～平成25年7月 n=45)

異常所見のある肺での移植例では、術後呼吸器感染症の合併率は70%、術後生存率は100%であった。

	異常所見のある肺移植例 (n=17)	異常所見のない肺の移植例 (n=28)
レシピエント性別	女 12 男 5	女 14 男 14
レシピエント平均年齢 (歳)	37.8	39.2
登録後平均待機期間 (日)	674	859
ドナー肺の異常所見 (重複有り)	ドナー年齢 (高齢肺) 13 喫煙歴 9 胸部レントゲン異常所見 17 膿性痰 6 血液ガス検査異常 15	-----
術式	両肺 (全肺、一部切除含む) 14 片肺 (切除なし) 3	両肺 17 片肺 11
原疾患	間質性肺炎 2 原発性肺高血圧症 3 肺リンパ脈管筋腫症 4 びまん性汎細気管支炎 2 気管支拡張症 2 肺気腫 3 閉塞性細気管支炎 1	間質性肺炎 9 原発性肺高血圧症 5 肺リンパ脈管筋腫症 2 びまん性汎細気管支炎 1 気管支拡張症 3 肺気腫 2 閉塞性細気管支炎 4 その他 2
術後呼吸器合併症	12 (70.6%)	20 (71.4%)
術後重症感染症	5 (29.4%)	7 (25%)
人工呼吸器平均装着期間 (日)	16.1	10.5
術後生存率	1年 100% 3年 100%	1年 84.6% 3年 79.9%

2. 縮小肺移植について(ドナー肺が移植に至る可能性を広げる)

(1)対応案

- 肺の大きさが現行のレシピエント選択基準に適合する候補者だけでなく、縮小肺の移植が可能な候補者から選択可能としてはどうか。
- 具体的には、(法律上優先される「親族」は別として)
 - ① 肺の大きさが適合する者
 - ② 血液型一致の者
 - ③ 待機期間の長い者の順に優先することとしてはどうか。

2. 縮小肺移植について(ドナー肺が移植に至る可能性を広げる)

(2) 検討すべき論点

- ① 医学的異常所見がある肺を移植しても、安全性が確保できるか。
- ② 肺の大きさが適合外の候補者の中でも、ドナーの体格(肺)がレシピエントの体格(肺)よりも小さい場合については、候補者リストに挙げる必要はあるか。
縮小肺移植の術式の適応が考えにくい候補者についても、公平性の観点から、候補者リストに挙げる必要があると考えるか。
- ③ 優先順位の決定に際し、肺の大きさ、血液型、待機期間、いずれの項目をどのような順番で優先するか。

2. 縮小肺移植について(ドナー肺が移植に至る可能性を広げる)

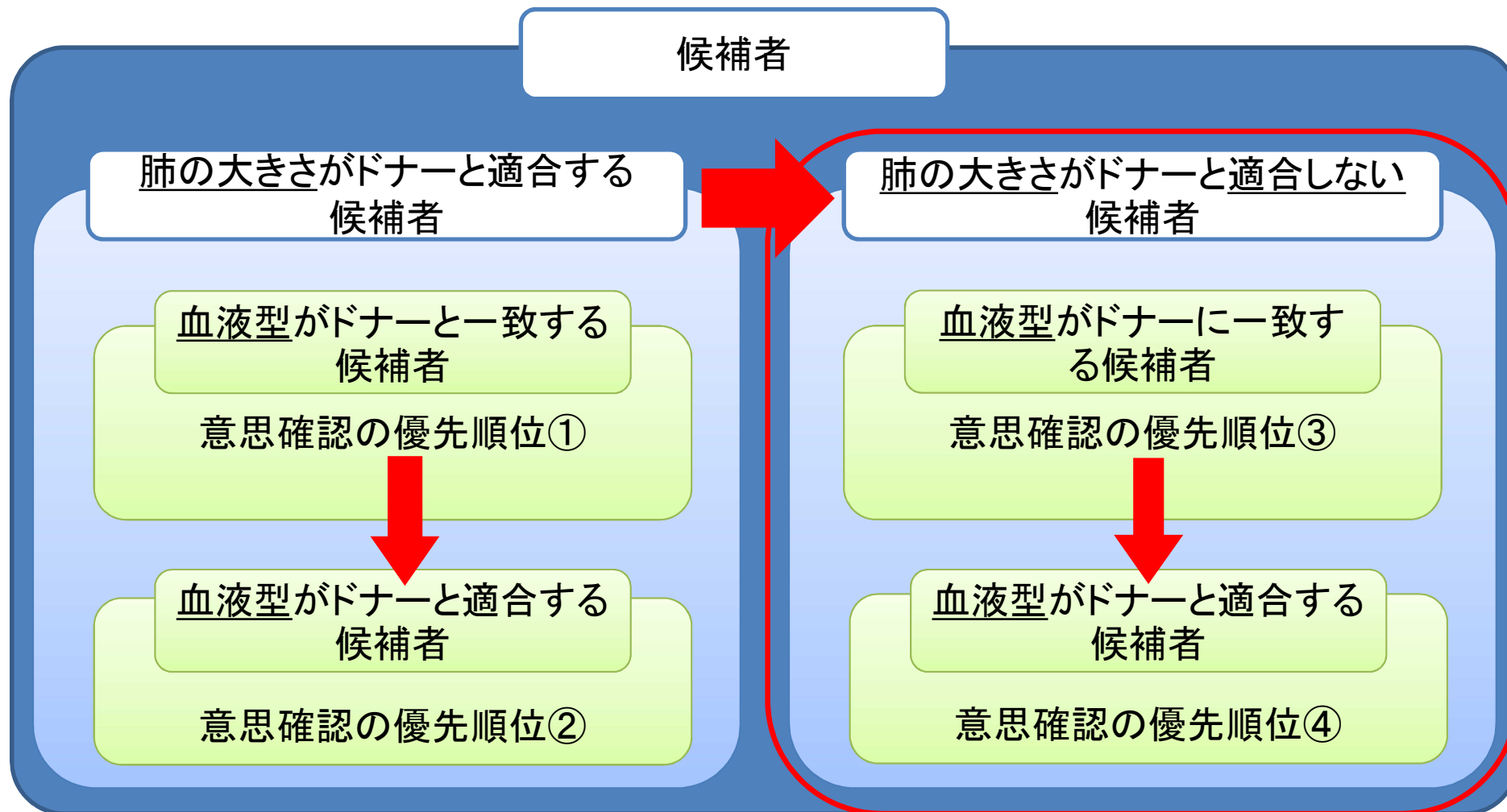
④ 成人(18歳以上)レシピエントと小児(18歳未満)レシピエントとを区別して取り扱うべきか否か。区別して取り扱うとした場合の根拠は何か。
その中であえて小児を成人と比べて優先する必要があるか。

⑤ 縮小肺移植を前提としてレシピエント選択をする事により、小児に対する移植機会が増加することが予想されるが、小児期に移植することで、成長と共に肺の容量不足が生じ、再移植の必要性が生じる。ドナーの数に比べて肺移植待機者が多い状況では、再移植の保証はできない状態であることをどのように考えるか。

※再移植が必要となった際の移植の優先順位は、初回肺移植の候補者と同列となる。

縮小肺移植の候補者を選択する場合の流れ(見直し後)

肺の大きさは適合外であるが、縮小肺移植可能な候補者も選択可能としてはどうか。



大きさ適合外でも意思確認が可能となり、移植に至る可能性が高まる。

縮小肺移植を考慮した優先順位のイメージ(見直し後)

適合条件から、肺の大きさの制限をなくし、大きさが適合外の者のうち(③④)、血液型が一致または適合で待機期間の長い者を候補者とする。

候補者①	
肺の大きさ	適合
血液型	一致

候補者②	
肺の大きさ	適合
血液型	適合

候補者③	
肺の大きさ	適合外 (縮小後の肺の大きさでは移植可能)
血液型	一致

候補者④	
肺の大きさ	適合外 (縮小後の肺の大きさでは移植可能)
血液型	適合

	優先順位	肺の大きさ	血液型	待機期間
	1	適合	一致	550
①	2	適合	一致	268
	3	適合	一致	107
	4	適合	適合	322
②	5	適合	適合	81
	6	適合	適合	54
	7	適合外	一致	550
③	8	適合外	一致	268
	9	適合外	一致	107
	10	適合外	適合	322
④	11	適合外	適合	81
	12	適合外	適合	54

