

検討すべき論点に関する班員の主なご意見（概要）

【待機期間について（生存率に着目した調整）】

1. 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。

- ・間質性肺炎は、特発性とその他をわけて考える必要がある。

2. 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中で、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。

- ・肺移植のレシピエントの承認条件

- ① 移植以外に有効な治療法がなく、
- ② 2年以内の死亡率が50%以下と推定され、
- ③ 移植によって生命予後の改善が期待できる

という前提において、疾患間で待機時間中死亡率に大きな差があることが問題。これは、肺移植の適応症例の予後予測に有用な研究成績がなかったことが原因である。今後は、肺移植適応時期の基準作りに力を入れるべき。待機中死亡率のデータはあるが、肺移植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、疾患発症または診断してから肺移植適応を受けるまでの期間などのエビデンスがない。今後は疾患に肺移植を受けた場合と受けない場合の比較で、死亡までの期間を生存期間延長への期待度をみる事が必要。よって、肺移植適応時期の判定に様々な指標を駆使して、国民に説明責任を果たせるに十分な根拠を集積していく努力がまずは必要と考える。

3. 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適切かどうか。

- ・補正期間について、BEは6ヶ月の補正で全肺移植登録者の平均となるが、IPでは12ヶ月の補正でも平均まで届かないが、その点は了解済みなのか。
- ・LAMも呼吸不全が急速に進行し重症に陥りやすい。allocationの方法とともに優先度の決定は再考すべきかもしれないと考える。
- ・IPとLAMの移植の機会には不均等あり、待機期間の補正は考慮されるべき。
- ・肺移植適応に関する順位に関して、特定の疾患患者に、数ヶ月のなどの上乗せを行うためには、かなりの合理的根拠が必要と考える。現在、肺移植の適応は、「対象患者の生存期間が2年間以内である可能性が、科学的解析によると50%を超える」

と表現可能と考えられる。これが正しいとすると、24ヶ月生存者が50%を切るのは、間質性肺炎群登録者（およそ、36%）、と気管支拡張症（およそ48%）のみです。

従って、間質性肺炎と気管支拡張症は、診断から登録までに時間を要し、登録時期が遅すぎる一方、COPD、LAM、PHは少し早すぎると結論づけられるのではないかと。

4. 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。

→影響はあるが、許容範囲である（6/8名）

- ・IPには急性増悪があるが、LAMにはない。LAMは投薬（ラパマイシン）にて進行を抑制できる症例がある。

ただし、PAHについては、心不全の合併もありカテコール・アミンが必要になってくると生命予後が厳しくなってくる事が知られており喀血や不整脈での突然死の可能性も上昇する。当科の経験ではPAHの両肺移植直後は他の疾患に対する肺移植に比べて術直後のリスクが非常に高くPAHへの肺移植は他の疾患に対する肺移植と異なる性質を有する。

PAHの患者の待機期間が非常に延長するようであれば問題となる可能性も危惧されている。

- ・IP、BE患者の移植機会の増加によりLAMやPAHの患者の移植機会は減少し、待機死亡率に影響が出ると予想されるが、見直し後の試算生存率でもIP、BEとLAM、PAHの生存率には差があり、我が国の臓器提供環境において妥当性を欠くものではないと察する。

- ・平均待機時間27ヶ月時点での各肺疾患の累積生存率にばらつきがある。

IPやBEのように生存率が低く、待機中死亡率の高い患者の移植を早期化して肺移植登録者全体を平均化したい。

IPやBE以外の患者への影響は多少あるが、生存率のデータから大きな影響はない。
以上が学会の総意であれば了解できる。

- ・現状ではドナー肺の数が増加する可能性が少ないため、IPやBE以外の移植機会が増加すれば、その他の疾患の移植機会が相対的に減少し、待機中死亡率への影響が考えられる。

『移植希望登録後の累積生存率（レシピエント選択基準見直し後のイメージ）』によると、臓器移植法改正後の平均待機時間である27.1M近傍での間質性肺炎群と気管支拡張症群以外の疾患における累積生存率に変動はみられない、または僅かであるため、待機中死亡率への影響は許容範囲内であるものと考えられる。

5. 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。

- ・IPやBEの患者が移植を受けた場合の生存率やQOLの改善はLAMやPAHの患者と同等かもしくはIP、BEの移植成績が良好で、ドナー肺の最大活用が可能な状況であれば移植は妥当である。

- ・IPの待機中の死亡が多いことは米国でも90年代より問題とされており、登録時に待機期

間のボーナスが付与されてきた。移植医療では個々の疾患間での公平性よりも肺移植全体を mass としてみてレシピエントの待機中の死亡率を減少させることが必要。

・善意で提供された臓器をなるべく長期間の生存に生かすことがドナーの意志を反映するとの考え方もあり、COPD の両肺移植や LAM の片肺移植は成績が良好であるため CF の両肺移植よりも優先させるべきとの意見もある。待機中の生存率に移植後の生存曲線を連続させて検討する必要もある。

6. その他

・肺レシピエント選択基準において他臓器にはある医学的緊急性を今まで考慮しなかったのはなぜか。

【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. 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。

- ・肺葉移植は生体移植ですで行われており、技術的に可能であるため。
- ・肺炎と無機肺では状況が異なる。
- ・分割肺移植は、ドナー肺の評価が画像所見や気管支鏡所見に依存しており、待機患者の状況なども考慮すると、移植実施施設の判断にゆだねる以外に方法がない。
- ・Donor shortage(ドナー不足)があり、また marginal donor からの提供が有用と考えられるため。
- ・ドナー肺の数が増加が見込めない状況で、移植の機会が増加する方策として十分な検討がなされており、適切であると考える。
- ・Marginal donor でも、無気肺や肺炎像のある肺を移植し移植後にその治療も含めて行うことが可能と考えれば切除せずに移植している。切除しなければならない病変があってもその切除後に移植を行うとのことに反対ではない。サイズダウンのための部分移植とは基本的にコンセプトが異なり、病的腎移植との整合性を取る必要性がある。
- ・ドナー肺の最大利用が重要。
- ・レシピエントにリスクを十分説明することが必要ではないか。
- ・(質問) 海外での実績や文書(論文を含む)があるのか。
- ・(質問) 肺に何らかの病変があれば、感染症の原因となる病原体が他の部位にも存在する可能性が高い。摘出時操作で、移植に供する部分に広がる可能性も否定できない。放射線学、肉眼、触診所見等から感染がないと思われる部位を使うと思われるが、病変部の判断および境界は実際どのように決定するのか。
- ・(質問) ドナーは元来健康で、基礎的病変はないことがほとんどだが、ドナーとなったときには何らかの病変があり、通常の肺移植よりはリスクは高くなると考える。移植後の免疫抑制を考慮し、移植前の処置によって、通常の移植肺と同程度までリスクを低減することは実際可能なのか。
- ・(質問) 移植肺について、「ア.ほかに選択枝がないこと、イ.臓器の大きさ制限、ウ.レシピエント側の医学的緊急性により、感染リスクがより高いドナー肺でも移植したい」

の判断はどのようにされるのか。

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。

- ・小児だけでなく、一葉あるいは両側の二葉を急場しのぎで成人に対して部分肺葉移植とする可能性もある。しかし、体格の小さなドナーから大きなレシピエントへの移植を念頭においた要望ではなく、現実的にそのようなケースはない。

小児に移植する場合、従来のサイズマッチの考え方は当てはまらず、計算式のようなものも存在しない。生体部分肺移植においても幼小児では妥当なルールは存在せず、施設の判断で実施しているという現状である。脳死ドナーからの分割肺葉移植（縮小肺移植）においても、対象が幼小児であれば、施設の裁量に任せるしか方法はないと考える。実際のレシピエント選択については、全施設にあらためて確認を要することになるが、時間を要して臓器提供の作業にブレーキになってしまう可能性もある。例えば15歳未満のレシピエントについては、分割肺葉移植の希望の有無を登録時情報に含めるという方法が考えられる。

3. 優先順位の決定に際し、肺の大きさ、血液型、待機期間、いずれの項目を優先するか。

4. 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。

- ・脳死下臓器提供数が臓器移植法改正後も伸び悩んでいること、我が国では、幼小児からの提供がほとんど期待できない現状から、体格の小さな小児への移植という点で、分割肺移植は十分あり得る選択肢である。

小児の移植の場合、小児の体格、提供肺の大きさなどにもよるが、一般的には将来再移植が必要となると考えるのが妥当である。移植後はあらためて再移植のための移植適応の審査を受けるということになる。

- ・生体肺移植技術の進歩から脳死部分肺移植があってもよいはずである。脳死部分肺移植が可能となれば乳児まで適応が広がるが、乳児肺移植の成績（部分生体肺移植）は心肺移植にくらべてかなり悪く、適応に関する制限の検討とかなり複雑な臓器配分のルール作りが必要か。

(参考) 肺作業班構成員の先生方への事前質問事項

1. 現在の肺移植レシピエント選択基準においては、適合基準に合致する候補者が複数存在する場合には、待機期間の長い候補者が優先される事となっており、医学的緊急性は考慮されていません。

また、厚生労働省臓器移植対策室発表「脳死下での臓器提供事例に係る検証会議 検証のまとめ」(平成 25 年 5 月 24 日発表)によると、過去 150 例の提供事例でも、肺リンパ管脈管筋腫症、肺動脈肺高血圧症などの疾患の候補者に肺が提供される割合が多い事が明らかになっています。

このような状況をうけ、平成 25 年 5 月に呼吸器外科学会及び呼吸器学会から、

- ・ 間質性肺炎や気管支拡張症の医学的に移植の緊急性が高い候補者が、待機期間が短いために移植に至らず、待機中死亡率が高くなっている可能性の指摘、
- ・ 医学的緊急性の高い間質性肺炎や気管支拡張症の二つの疾患群の候補者が、その他の疾患の候補者と同程度の頻度で移植を受けられるようにするため、これらの候補者の待機期間について、それぞれ 12 ヶ月、6 ヶ月の上乘せを可能とするレシピエント選択基準見直しの提案

がされております。

一方、今後も脳死下で提供されるドナー肺の数は一定であることが見込まれることから、間質性肺炎や気管支拡張症により多くの肺が提供されることで、相対的にこれまで一定数の肺の提供を受けていた肺リンパ管脈管筋腫症や肺動脈高血圧症等の候補者にドナー肺が提供される機会が減少することも予測されます。(参考資料 2~6 ページ参照)

こうしたレシピエント選択基準の見直しが、肺リンパ管脈管筋腫症等の待機中死亡率等に与える影響について、

- ア. 肺リンパ管脈管筋腫症等の待機中死亡率等に影響はない
- イ. 肺リンパ管脈管筋腫症等の待機中死亡率等に影響はあるが、許容できる範囲である
- ウ. 肺リンパ管脈管筋腫症等の待機中死亡率等に影響がでるため、間質性肺炎について 12 ヶ月、気管支拡張症について 6 ヶ月とされている待機期間上乘せの程度を再検討すべきである。
- エ. 肺リンパ管脈管筋腫症等の待機中死亡率等に影響がでるため、待機期間の上乗せは行うべきではない。
- オ. ア~エのいずれでもない

のいずれかを選択の上、選択した理由をお聞かせ下さい。

2. 現行の肺移植レシピエント選択基準においては、血液型及び肺の大きさが適合する候補者の中から待機期間の長い順番に移植のあっせんが優先される事となっています。この基準に沿って選ばれたレシピエントの移植施設が、ドナー肺の医学的理由などにより、全施設においてドナー肺の提供を拒否した場合は、その時点で斡旋は中止となり、そのドナー肺は移植に至っていません。

このような状況をうけ、平成24年2月に、呼吸器外科学会より、

- ・ドナー肺の肺炎や無気肺、酸素化能の低下などの医学的理由であっせんが断念されたドナー肺であっても、ドナー肺の肺葉等、一部の移植可能な部分であれば、移植が可能である。
- ・これにより、提供された臓器を最大限有効に活用するとともに、体格の小さい小児等の候補者への移植の機会の増加が期待できる。
- ・全ての施設がドナー肺の提供を拒否した場合には、適合条件のうち、肺の大きさを外した上で、再度候補者の選定を行い、ドナー肺の再配分を可能とするレシピエント選択基準の見直しが妥当

とのご提案がありました。(参考資料7ページ参照)

このように、医学的に問題のあるドナー肺について、問題となる部分を切除した上で移植する事について、

- ア. 可
- イ. 不可
- ウ. 一定の要件の下で可
- エ. ア～ウのいずれでもない

のいずれかを選択の上、選択した理由をお聞かせ下さい。