

1. 肺移植実施施設への相談・紹介するときのチェックリスト

1) 適応条件より

- 両肺移植の場合 55 歳未満、片肺移植の場合は 60 歳未満である
- 原疾患に対する可能な治療が十分に行われている
- レシピエント本人が精神的に安定している
- 家族及びレシピエントをとりまく環境に十分な協力体制がある
- レシピエント及びサポートパーソンが移植手術後の定期検査と免疫療法
の必要性を理解できる

2) 除外条件より

- 他の重要臓器に進行した不可逆的な障害が存在しない
 - ① 悪性疾患（血液疾患では 2 年、固形腫瘍では 5 年以内を目安とする
が、悪性度が低く、治療により根治と判断される場合にはこの限り
ではない）
 - ② 骨髄疾患
 - ③ 冠動脈疾患（血行再検が困難）
 - ④ 神経筋疾患（呼吸筋力低下による高度の拘束性換気障害を伴う場合
やコントロール困難なてんかんがある）
 - ⑤ 肝疾患（T-Bil>2.5mg/dl）
 - ⑥ 腎疾患（Cr >1.5mg/dl, Ccr <50ml/min）
- リハビリテーションが行える
- 禁煙をしている（最低 6 ヶ月）

3) 必要な検査（心肺機能評価、全身の感染症および悪性腫瘍のスクリーニング 検査など）

- 血液型
- 感染症検査（HBs 抗原、HBs 抗体、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV-1 抗
体、RPR、TPHA、IGRA 検査）
- 血算・血液生化学検査（肝腎機能、耐糖能、BNP を含む）、尿一般検
査
- 出血凝固能検査

- 喀痰検査（一般細菌、真菌、抗酸菌）
- 胸部 X 線
- 全身 CT（造影が推奨）
- 精密肺機能検査
- 動脈血ガス分析
- 6 分間歩行
- 心電図
- 心エコー

（以下、必須ではないが、推奨される項目）

- 呼吸器症状、胸部画像所見、肺機能、動脈血ガス、6 分間歩行の経年低下の推移を示すデータがある
- FDP-PET（血液疾患などの悪性腫瘍の再発や合併の判断が困難な場合）

4) その他（体格、治療内容、サポート情報など）

- 身長・体重・BMI
- 治療内容（治療薬、酸素投与量など）
- 家族構成とサポートパーソン

2. 疾患別の患者を肺移植実施施設へ紹介するタイミング

1)肺高血圧症

a. 肺移植実施施設へ紹介するタイミング

①プロスタサイクリン製剤持続静注・持続皮下注を含む最大限の内科的治療を 3 か月以上行っている中で下記条件に当てはまる症例

- 平均肺動脈圧が 40mmHg を超えている
- 緩徐に進行している
- WHO FC III 度以上
- 平均右房圧 8mmHg 以上
- 心係数 2.5L/min/m² 以下
- 6 分間歩行距離 440m 以下
- 明らかな右心拡大を認める
- BNP50ng/L 以上

- 合併症等によりこれ以上の治療強化が困難

②肺静脈閉塞症または肺毛細血管腫症と診断または疑われる症例

重症度に基づいた IPAH/HPAH の予後のリスク分類

予後規定因子 (1年後推定死亡率)	低リスク (< 5%)	中リスク (5~10%)	高リスク (> 10%)
右心不全の臨床所見	なし	なし (orあり)	あり
症状の進行	なし	緩徐に進行	速く進行
失神	なし	偶発的な失神	繰り返す失神
NYHA/WHO 機能分類	I, II	III	IV
6分間歩行距離	> 440 m	165~440 m	< 165 m
心肺運動負荷試験	peak $\dot{V}O_2$ > 15 mL/分/kg (>65% 予測値) $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope < 36	peak $\dot{V}O_2$ 11~15 mL/分/kg (35~65% 予測値) $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope 36~44.9	peak $\dot{V}O_2$ < 11 mL/分/kg (<35% 予測値) $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope \geq 45
BNP 値 NT-proBNP 値	BNP < 50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50~300 ng/L NT-proBNP 300~1400 ng/L	BNP > 300 ng/L NT-proBNP > 1400 ng/L
画像 (心エコー、心臓MRI)	右房面積 < 18 cm ² 心嚢液なし	右房面積 18~26 cm ² 心嚢液なし、または少量	右房面積 > 26 cm ² 心嚢液あり
血行動態 (カテーテル検査)	平均右房圧 < 8 mmHg 心係数 \geq 2.5 L/分/m ² SvO ₂ > 65%	平均右房圧 8~14 mmHg 心係数 2.0~2.4 L/分/m ² SvO ₂ 60~65%	平均右房圧 > 14 mmHg 心係数 < 2.0 L/分/m ² SvO ₂ < 60%

2) 間質性肺炎(付記1)

a. 肺移植実施施設へ紹介するタイミング

- ① 病理組織 UIP または CT 画像で probable または definite UIP パターンの所見がある.
- ② 努力性肺活量 (FVC) が予測値の 80%未満、又は一酸化炭素肺拡散能 (DLCO) が予測値の 40%未満の肺線維症.
- ③ 過去 2 年間に以下の 1 つ以上を認める肺線維症：
 - ・ FVC の相対的減少が 10%以上.
 - ・ DLCO の相対的減少が 15%以上.
 - ・ FVC の相対的減少が 5 %以上、かつ呼吸器症状の悪化または画像所見の進行を認める.
- ④ 安静時または労作時の酸素投与の必要性がある.
- ⑤ 炎症性間質性肺疾患では薬物治療を行っても進行 (画像または呼吸機能における) が認められる.
- ⑥ 経時的に画像、呼吸機能、症状のいずれかの悪化を認める PPFE (一次性、二次性) .

b. 肺移植登録をするタイミング

- ① 適切な治療にも関わらず、過去 6 か月間に以下の 1 つ以上を認める肺線維症（付記 2）：
 - ・ FVC の減少が 10%を超える.
 - ・ DLCO の減少が 15%を超える.
 - ・ FVC の減少が 5%を超え、かつ画像の進行を伴う.
- ② 6 分間歩行試験で酸素飽和度が 88%未満、または過去 6 か月間で 6 分間歩行試験の歩行距離が 50m を超えて低下する.
- ③ 右心カテーテルまたは心エコー検査で肺高血圧症を認める（拡張機能不全がない場合）.
- ④ 呼吸状態の悪化、気胸、または急性増悪のための入院歴がある.
- ⑤ 修正 GAP stage II 以上（付記 3、表 1、2）.

付記 1 肺移植登録のタイミングは、IPF または NSIP を対象とした既報の予後因子に基づいている。他の間質性肺炎の適応もこれに準じるが、疾患によっては十分なデータがない。

付記 2 コンセンサスドキュメント¹⁾では呼吸機能の絶対的減少を基準としているが、IPF において相対的減少も同様に予後不良とする報告²⁾があり、相対的減少も移植登録が考慮される。

付記 3 本邦の IPF における予後のデータ³⁾に基づくが、他の ILD では予後が異なる可能性がある⁴⁾。

文献

- 1) Leard LE, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2021.
- 2) Luca Richeldi L, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. Thorax. 2012;67:407-411.
- 3) Nishikiori H, et al. A modified GAP model for East-Asian populations with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Investig. 2020;58:395-402.
- 4) Ryerson CJ, et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. Chest. 2014;145:723-728.

表1 修正 GAP モデルとポイント（文献3より改変翻訳）

変数		ポイント
性別	女性	0
	男性	1
年齢（歳）	≦60	0
	60-65	1
	>65	2
%VC（%）	>75	0
	50-75	4
	<50	8
%DLCO（%）	≧55	0
	36-55	1
	≧35	2
	施行せず ^a	3

a 呼吸機能の低下のために DLCO が評価できなかった

表2 修正 GAP stage（文献3より改変翻訳）

	合計ポイント
Stage I	0-3
Stage II	4-7
Stage III	8-14

3) 閉塞性肺障害（慢性閉塞性肺疾患）

a. 肺移植実施施設へ紹介するタイミング

60歳未満で、かつ以下のいずれかを満たすもの

- 吸入療法、呼吸リハ、酸素療法をしても進行性の重症気流閉塞（例：COPD 病期III期）
- PaCO₂ >50 mmHg または PaO₂ <60 mmHg（例：在宅酸素療法導入時）
- %FEV₁ <30%（例：COPD 病期IV期 または 身体障害者手帳申請時）

- BODE index 5 以上

BODE Index	点数			
	0	1	2	3
%FEV1	≥65%	50-64	36-49	≤35
6MWD	≥350	250-349	150-249	≤149
mMRC	0-1	2	3	4
BMI	>21	≤21		

文献 1)より改変

文献

1) Bartolome R, et al. N Engl J Med 2004; 350:1005-1012

4) 感染性肺障害（気管支拡張症）

a. 肺移植実施施設へ紹介するタイミング

55 歳未満で、かつ以下のいずれかを満たすもの

- %FEV₁ <30%
- PaCO₂ >50 mmHg または PaO₂ <60 mmHg（例：在宅酸素療法導入時）
- 肺高血圧の合併（mPAP ≥25 mmHg または TRPG ≥40 mmHg）
- 致死的喀血の既往
- 人工呼吸器を要する急性増悪の既往
- 続発性気胸の既往
- 抗菌化学療法に抵抗性の下気道感染を繰り返す
- 長期的に NPPV を要する状態
- BSI (bronchiectasis severity index) > 9

Bronchiectasis severity Index				
年齢	< 50 (0 points)		50-54 (2 points)	
BMI (kg/m ²)	≥18.5 (0 points)		<18.5 (2 points)	
%FEV1	> 80 (0 points)	50-80 (1 point)	30-49 (2 points)	< 30 (3 points)
2 年以内の入院歴	No (0 points)		Yes (5 points)	
1 年以内の急性増悪回数	0-2 (0 points)		≥ 3 (2 points)	

mMRC	0-2 (0 points)	3 (2 points)	4 (3 points)	
繰り返し緑膿菌が検出される	No (0 points)		Yes (3 points)	
繰り返し緑膿菌以外の菌が検出される	No (0 points)		Yes (1 point)	
胸部画像所見	3葉未満 (0 points)		3葉以上 (1 points)	

文献 1)より改変

文献

1) Hill AT, et al. Thorax 2019;74(Suppl 1):1-69

5) 造血幹細胞移植後肺障害（閉塞性、拘束性、混合性 GVHD）

a. 肺移植実施施設へ紹介するタイミング

60歳未満で、かつ以下のいずれかを満たすもの

- 内科的治療にもかかわらず疾患進行がみられる（特に%FEV1の年間10%以上の低下）
- 酸素療法が必要

b. 肺移植登録をするタイミング

60歳未満で、紹介基準を満たし、2年の原疾患無再発が得られ、かつ以下のいずれかを満たすもの

- %FEV1<30%
- 高二酸化炭素血症がみられる

現状で GVHD 肺移植適応に関するガイドラインは知る限りではなく、2018年の ERJ 論文中¹⁾にもその旨が記載されています。

血細胞移植ガイドライン²⁾でも、「重症例でかつ原疾患の治癒が高率に期待される場合には肺移植の適応も考慮される」という記載にとどまっています。ERJ 論文中¹⁾から抜粋すると：

- ・ 欧州の多くの施設では移植適応として ISHLT ステートメントに当てはめている。

(cystic fibrosis の項目、colonization、BMI、cancer free survival 2 年)

- ・ GVHD 肺移植後死因の多くは敗血症(41%)と chronic lung allograft dysfunction (CLAD)
- ・ 造血幹細胞移植後 2 年以内の肺移植は死亡のリスク因子
- ・ 原疾患の再発は比較的まれ (本研究では 4%)

肺移植後の BO の予後は、2 年生存率 45%、5 年生存率 13%と報告されており非常に予後不良である³⁾。

なかでも BO 診断後 3 か月で 25%の FEV1.0 低下がみられる群は予後不良と報告されている⁴⁾。

BO の発症時期は移植後 100 日~2 年が一般的とされ⁵⁾、血液疾患の根治性を担保するために 5 年の無再発期間を設定すると、数年間生存できた症例が対象となるので、比較的安定した BO が想定される。

%FEV1 の年間 10%以上の低下が予後不良因子と報告されている⁶⁾。

診断時ではあるが%FEV1<30%が予後不良因子と報告されている⁷⁾。

文献

- 1) Lung transplantation after allogeneic stem cell transplantation: a pan-European experience. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701330
- 2) 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 4 版) 日本造血細胞移植学会 2018
- 3) Williams KM, et al. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA*. 2009;302(3):306.
- 4) Kwok WC, et al. Rapid versus gradual lung function decline in bronchiolitis obliterans syndrome after haematopoietic stem cell transplantation is associated with survival outcome. *Respirology*. 2019 May;24(5):459-466.
- 5) Haider S, et al. Noninfectious pulmonary complications of haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir Rev*. 2020 Jun 23;29(156):190119.
- 6) Chien JW, et al. Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 15;168(2):208-14.

- 7) Ahn JH, et al. Prognostic role of FEV1 for survival in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Transplant. 2015 Dec;29(12):1133-9.