

1 2 肺移植について

COVID-19 の治療が長期化し、核酸検査で陰性が確認されているにもかかわらず、あらゆる内科的治療（薬剤、回復期血漿療法、人工呼吸器、ECMO など）で改善の兆候がない場合、末期の急性呼吸促迫症候群(ARDS)関連肺線維症の最後の治療手段として肺移植があります。これまでに、肺炎による ARDS や ARDS に起因する肺線維症で長期の人工呼吸管理が必要だった場合¹⁾や、H1N1 インフルエンザ肺炎による肺線維症により 45 日以上 ECMO 治療が行われた症例²⁾に対し肺移植が施行されています。また、すでに世界で 9 例（中国 6 例、オーストラリア 1 例、米国 1 例、韓国 1 例、7 月 7 日現在）の末期 COVID-19 患者に肺移植手術が行われています。ここでは、論文として発表されている中国の 5 例（中国江蘇省にある南京医科大学の 3 例³⁾と鎮江大学の 2 例⁴⁾）について紹介します。

南京医科大学の Jingyu らは³⁾、2020 年 2 月 10 日から 3 月 10 日までの間に 3 例の男性 COVID-19 患者（年齢は 58 歳から 73 歳）に対し、倫理的なレビューと家族の同意を得て肺移植手術を行った（表 1）。患者は全て 1 ヶ月以上の病悩期間があり、併存疾患があった。SOFA スコア、D-dimer 値などはいずれも高値であった。全例で術前回復期血漿療法がおこなわれた。凝固異常は重篤例ではよく見られ、患者 1 と 2 では肺内出血が通常の治療ではコントロール不能であった。このため、人工呼吸と ECMO 装着の間に肺移植の緊急アセスメントをおこなった。また、核酸検査を喀痰、BAL、血液、便などで繰り返し行い、陰性を確認した。臓器輸送距離は 128km, 790km, 1,470km であった。全例で両肺移植が行われ、患者 1 では右心不全があり、心肺同時移植が検討された。手術室は標準陰圧室で、手術チームは全員がレベル 3 防御をおこなった。導入時は人工呼吸と ECMO を継続し、気管内挿管を左側ダブルルーメンに交換した。肺高血圧症と心不全傾向のため、3 例とも VA-ECMO を導入した（右房から上行大動脈へ毎分 3-4L）。右肺移植が最初に行われ、患者 2,3 では左肺も同様に行われた。患者 1 では右肺移植は順調であったが、左肺移植時に心室細動を生じ、心停止となった。そのため心臓マッサージと上大静脈と下行大動脈の間で心臓肺バイパスをおこなった。緊急心臓移植を行い、心拍が再開されたが胸腔内と吻合部からの出血がコントロールできずに 5 時間が経過し、その後再度の心停

止をきたし患者は死亡した。患者2では左胸腔が狭く、左上葉移植が行われた。患者3では左肺移植後に心房細動を生じ、血行動態が不安定になったが集中治療により手術を無事終了した。2例とも術後はVA-ECMOからVV-ECMOに切り替え、少量の強心剤で維持され、陰圧ICUに移送された。2例とも術後は持続的人工透析(CRRT)を行い、VV-ECMOの離脱はそれぞれ37時間後、40時間後であった。移植肺の拡張は良好であった。サイクロスポリンAを1日100mg投与し、漸減していった。Ganciclovir (200mg/d)、抗菌薬、抗真菌薬をプロトコルにしたがって投与した。術後リハビリテーションプログラム（嚥下、四肢を動かす、筋力増強）を早期に開始した。また、人工呼吸の離脱を開始した（22日目と12日目）。気管支鏡検査を行ったが異常所見なく喀痰の吸引のみ行った。胸腔ドレーンは2例とも術後5日目に抜去した。核酸検査は鼻咽頭、BAL、血清、糞便すべて陰性であった。これが30日間継続すれば、一般病棟に移動する予定である。

表1 緊急肺移植レシピエントの臨床的特徴（文献3）

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Sex	M	M	M
Age (y)	66	58	73
BMI (kg/m ²)	26.8	24	21
Location	Shenzhen	Wuxi	Wuxi
Date of Illness	Jan 3	Jan 23	Jan 26
Date of Confirmation of COVID-19	Jan 11	Jan 27	Feb 2
Comorbidities	Hypertension	HBV infection	DM, CKD, CHD, AF, and COPD
Date of MV (days pre-LT)	Jan 19 (27)	Feb 7 (22)	Feb 20 (20)
Date of ECMO (days pre-LT)	Feb 1 (15)	Feb 22 (7)	Feb 21(19)
Convalescent plasma	Yes	Yes	Yes
Steroids (mg/d)	MP 80	MP 60	MP 40
Oxygen index pre-LT (mmHg)	60	104	114
Mean PAP (mmHg)	52	48	40

ECMO mode pre-LT (flow rate, L/min)	VAV (5)+ Intraoperative VA (4)	VV (3.5)+ Intraoperative VA (3)	VV (4)+ Intraoperative VA (4)
Virus-negative samples	NP, BALF, and sputum	NP, BALF, sputum, and serum	NP, BALF, sputum, and serum
Lymphocytes (×10⁹/L)	pre-LT 0.41	0.7	0.58
D-dimer (μg/mL)	12.75	>20	13.34
SOFA score pre-LT	16	14	18
Date of LT (date of illness onset)	Feb 15 (42)	Feb 29 (37)	Mar 10 (40)
Graft location (km)	Guangzhou city (128)	Kaifeng city (790)	Guangzhou city (1470)
Incision and LT type	Clamshell, RSLT+HT	Clamshell, Bilateral LT	Clamshell, Bilateral LT
Intraoperative cardiac event	VF	No	AF
Cold ischemic time (R/L, min)	360/550	480/575	400/480
Total surgery duration (min)	450*	300	295
Post-LT survival	Death on POD 1	Survival	Survival
PaO₂/FiO₂ (mmHg) POD 1	-	350	420
ECMO weaning (post-LT, h)	-	37	40
Explanted lung virology	Mildly positive	Mildly positive	-
Follow-up reach to POD	-	POD 22	POD 12

この移植手術では、移植チームによる共同作業、周術期における物資の運搬などが要約され改善されていった。摘出肺の病理所見は、重症臨床症状に合致するもの（肉眼的にはうっ血と出血および壊死をともない、肺実質は広範な間質の線維化と肺胞内出血、ヒアリン崩壊、血管内腔は微小血栓で閉塞し血管炎を

ともなう)であり⁵⁾、COVID-19に対するよりよい理解のための知見を与えた。政府による健康政策、ウイルス検知方法、現代的コミュニケーション技術などが患者の生存とリハビリテーションに重要であった。

ウイルス感染症による肺移植の適応では、以下の3点が重要である。

1) 最大限の内科的治療にもかかわらず不可逆的な肺線維症をきたし呼吸状態が悪化していること、2) ウイルス検査で陰性が確認されていること(喀痰やBAL、血液、糞便)、3) 他の臓器の機能が保たれていること。

このような状況では、肺移植は急を要するサルベージ治療と言える。患者の多くは、肺動脈圧の上昇からもわかるように心機能の低下をきたしており、患者1のように心肺同時移植が必要な場合もある。これには、COVID-19が心臓に感染することも一因としてあるので、心臓エコー所見やB-type natriuretic peptide (BNP)の値が重要になる。また、手術時間の延長は凝固能に影響し、患者1のように術死につながると考えられた。

医療チームの安全も重要である。防御はレベル3が必要であるが、それらは、

1) 陽圧ヘッドカバー(PAPR)は外科医、看護師、麻酔科医、心臓肺専門医すべてに必要である。2) ヘッドカバーの装着により視界は良好であるが、音が聞こえないので会話やアラーム音を聞くのに支障をきたす。3) 外科医の生理的な欲求や(排泄や食事?)フル装備した他の外科医に交代するといったローテーションも最大限の効率を保証するのに必要である。これを解決するために、ビデオおよびボイスメッセージを使用したり、十分な予行演習と機械の受け渡しの際のジェスチャーなどをあらかじめ決めておくと良い。臓器の輸送も迅速でなければならない。これには多くの人々が関与したが、医療チームの感染はゼロであった。

中国における臓器提供は年間6,000件であるが、肺移植はそのうち5%でしかない。今回の3例全例で「国家割り当てシステム」が利用された。このように、中国では、臓器提供体制と「緑チャンネル」が中心的な役割を担っている。

今回の一連の治療で、患者のみならず医療従事者も長期の隔離生活を余儀なくされる。そのために、精神的な援助やソーシャルメディアの活用、意思疎通の手段が医療従事者と患者間の信頼に寄与するところ大である。現在のところ、生存例のウイルス核酸テストは陰性であり、IgG抗体は2名とも陽性であった。患者2の術前糞便からは微陽性の核酸が検出されたが、これも陰性化した。糞便中の核酸は、単なる断片か、残存ウイルスの一部で感染力がない可能性があ

るものの、さらなる検討を要する。将来的には治療による患者の免疫状態が検討される必要がある。ICUに収容されたCOVID-19患者のサイトカインプロファイルは著明な変化を伴う。このため、移植や免疫抑制剤の使用がこのような重篤な病態にどのように影響を与えるかの研究が必要である。

江蘇省鎮江大学のLiangら³⁾は2名の末期COVID-19患者に肺移植を行った。患者1は66歳の女性で、咳嗽(入院-11日)や発熱(入院-1日)を主訴とし2020年1月31日に近医に入院となりCOVID-19肺炎と診断された。Lopinavit/Ritonavir, Albitol、回復期血漿、メチルプレドニゾロンなどの治療に抵抗性で状態が悪化、2月16日にECMOが装着され(発症から27日)、2月23日(発症から34日)には喀痰、BAL、血液、糞便のウイルス核酸は陰性となった。それにもかかわらず呼吸状態は悪化し、2月16日の評価では、X線の所見は”White lung”を呈し、酸素化係数は60mmHgで右心肥大を認め、肺動脈圧は80mmHgで左室駆出率は60%と低下していた。このように最大限の治療にもかかわらず状態は悪化し、倫理委員会の承認を得て臓器移植システム(COTRS)に登録した。

3月1日(発症から41日)に両肺移植が施行された。手術所見では右心肥大があり、心臓は時計方向に回転していた。肺移植は無事成功したが、40時間後に酸素化が急激に低下し、移植肺の透過性が低下した。急性期の拒絶反応と診断し、メチルプレドニゾロンによる治療の結果、急激な改善を見せX線像も改善し、術後5日目にECMOを離脱した。

患者2は70歳の男性で、発熱を主訴として2月2日にCOVID-19と診断された。既往歴として、高血圧症、糖尿病、乾癬などがあった。一週間後に鎮江大学第一関連病院に転院となったが、症状悪化のため2月9日に挿管となり、2月26日にECMO治療(診断後24日)が開始された。2月16日には核酸試験は陰性となり、3月5日(診断後32日)に全身状態が評価され、人工呼吸器およびECMO下でも両肺野は全体的に透過性が低下しており、COTRSに登録された。

3月8日(診断後35日)に両肺移植が施行された。HLAのミスマッチがあったため、高容量のメチルプレドニゾロン(500mg/d for 3days)が投与され、急性期拒絶は回避された。術後経過は良好で、2日目にECMOを離脱した。

術中に摘出肺5箇所からとられたサンプルでウイルス核酸検査はすべて陰性で

あり、術後も喀痰、BAL、糞便からのウイルスは陰性だった。重要なことは、P3 施設で Vero 細胞を用いた、摘出肺からのウイルス培養検査においてもウイルスは検出されなかった。

筆者らも肺移植の条件として、喀痰や BAL の核酸検査が 24 時間の間隔で最低限 2 回の陰性を確認する必要があると述べています。さらに、肺病変が本当に不可逆性の変化なのかを術前に評価することは困難で、このためにも学際的なチーム（ICU、呼吸器、感染症、放射線科医）の重要性を指摘しています。

本例では 2 例とも人工呼吸器や ECMO なしでは生存が難しく、肺移植が唯一の救命処置でした。

文献

- 1) Chang Y, Lee SO, Shim TS, et al. Lung transplantation as a therapeutic option in acute respiratory distress syndrome. *Transplantation*. 102(5):829-837, 2018. doi:10.1097/TP.0000000000002004.
- 2) Wang Q, Pan S, Zhang S, et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis secondary to influenza A pneumonia. *Ann Thorac Surg*. 108(4):e233-e235, 2019. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.02.035.
- 3) Feng L, Kun Q, Bo W, et al. Lung transplantation as therapeutic option in acute respiratory distress syndrome for COVID-19-related pulmonary fibrosis. *Chinese Medical Journal*. 133(12):1390-1396, 2020. doi:10.1097/CM9.0000000000000839.
- 4) Han W, Zhu M, Chen J, et al. Lung transplantation for elderly patients with end-stage COVID-19 pneumonia. *Ann Surg* 272(1):e33-34, 2020. doi:10.1097/SLA.0000000000003955.
- 5) Luo WR, Yu H, Gou JZ, et al. Clinical pathology of critical patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Preprints 2020*, 2020020407