

## 海外の臨床肺移植における臓器灌流の役割

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Cleveland Clinic

岡本 俊宏

Toshihiro OKAMOTO



### 1. はじめに

2000年頃から、いくつかのバリエーションを交えて臨床肺移植に登場した肺灌流は、移植可能ドナー肺の増加を目的として、全米や欧州で普及した新技術である。筆者は、2016年より米国Cleveland Clinicにおいて肺移植の臨床肺灌流を行っている。本稿では、世界的にも広く使用されているトロント式肺灌流の臓器機能評価を中心に解説する。

### 2. 肺灌流の基礎的背景

臨床肺移植の主な問題点として、移植可能なドナー肺の数が、肺移植待機患者数に比べて少ないことである。そのため、待機中患者の死亡が生じることとなる<sup>1)</sup>。ドナー肺が肺移植で活用される割合は約20%と低く、その原因として、ドナー肺には、肺水腫、肺炎、肺血栓塞栓症、外傷、無気肺などが生じ、移植不適応と判断されることがあげられる<sup>2)</sup>。これまで、従来の標準的なドナー肺基準をもとに肺移植可能なドナー肺は選ばれてきたが、ドナー肺不足を改善するために、いくつかの条件を逸脱したマージナルドナー肺が肺移植に活用される試みもなされてきた<sup>3)</sup>。ただし、標準的なドナー肺基準には、主観的な判断も含まれることなどにより、時にドナー肺の移植適応性の判断が困難となることも多かった。

そこで、マージナルドナー肺を対象として、ルンド大学のSteenらが、1990年代に次のような肺灌流様式を考案した。①ドナー肺を採取後、冷保存にて移植病院まで臓器を

搬送、②その後、ドナー肺に人工呼吸器とポンプを連結し、アルブミンを含む細胞外液を主体としたSTEEN<sup>TM</sup>液に赤血球を加えた灌流液を用いる、③臓器温度を徐々に体温に戻して換気と灌流を確立し、肺移植後の再灌流と似た状況を体外で再現した。灌流中に得られた生理学的データを収集し、肺移植適応性の評価を主な目的とした。このグループは2000年に、新たなドナーカテゴリーとなる心臓死ドナー肺に対して、肺灌流にて臓器機能が良好なことを確認後、肺移植を行い、世界初の成功例を報告している<sup>4)</sup>。また、2005年には、脳死のマージナルドナー肺に対しても肺灌流を行い、肺移植を成功させている<sup>5)</sup>。

それに対して、トロント大学のKeshavjeeらのグループは、①灌流液に赤血球を含まないSTEEN<sup>TM</sup>液のみを使用、②流量は予想心拍出量の40%、③左房にカフ付きのカニューレーションを行い、左房圧を3~5 mmHgに保つ、といった変更を加えたトロント式肺灌流システムを開発した<sup>6)</sup>。さらに米国のTransMedics社は、①灌流液に赤血球を含むOrgan Care System (OCS) 液を使用、②左房にはカニューレーションなしの大気開放、③流量はドナーの体格に関わらず2.5 l/min、④ドナー病院で灌流を開始し、移植病院まで灌流を継続できるポータブル機などの変更を加え、冷保存時間を最小とするOCS Lungを開発し<sup>7)</sup>、3種類の臨床用肺灌流機器が発売されることとなった。

このようにして、従来、評価が難しかったマージナルドナー肺を対象に灌流装置を用いて、移植可能なドナー肺を見出し、ドナー肺の増加を目指すこととなった。

### 3. EVLP (ex vivo lung perfusion) の役割

一般的に、肺灌流には、治療・保存・評価という3つの役割がある。治療は、灌流液の高濃度アルブミン含有に基づくoncotic pressureを介した肺浮腫の軽減が期待された

#### ■ 著者連絡先

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Cleveland Clinic  
(9500 Euclid Ave. Cleveland, Ohio, USA)  
E-mail. okamoto@ccf.org

が、臨床トロント式肺灌流において、我々の報告では灌流前後で肺重量は平均約16%増加しており<sup>8)</sup>、肺重量が減少し肺水腫が軽減した症例は非常に限られる。したがって、肺灌流の主な役割は保存と評価である。保存に関しては、動物実験による報告ののち<sup>9)</sup>、最初の肺冷保存の後いったん肺灌流を行い、第2の冷保存時間(4.7時間以下)を介して肺移植を安全に行えることが報告されている<sup>10)</sup>。例えば、灌流時間が3時間だとすると、最大、第一冷保存8時間+3時間+第2冷保存5時間の計16時間の保存が可能である。ただし、ここ数年は、従来の氷による4℃での肺保存に比べて10℃保存の有用性が、臨床例で明らかとなっており<sup>11)</sup>、肺灌流の保存の役割は縮小している。次に、臨床肺灌流の主な役割である肺機能評価について詳しく解説する。

#### 4. トロント式肺灌流における肺機能評価法とその問題点

本来、重大な肺障害を伴うかもしれないマージナルドナー肺が肺灌流の主な対象であるため、肺機能評価は大変重要である。つまり、評価を誤り、“間違っ”て移植不適合なドナー肺を肺灌流にて移植可能と判断した場合は、重篤な術後合併症を起こすこととなる。また、本来移植可能なドナー肺を肺灌流にて“誤って”移植不可能と判断した場合も、本来活用可能なドナー肺を無駄にすることとなる。

最初に開発されたlund式肺灌流システムでは、赤血球を含む灌流液を100%の心拍出量で灌流するため、灌流液の血液ガス分析でのPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>が300 mmHg以上で、移植可能と判断される。また、気道内圧の上昇も移植不可能な肺のサインとされる。それ以外は、肺の触診でのbogginessが参考になるとされるが、主観的な判断であるため限界があった。一方、トロント式肺灌流については、米国で行われたトロント式肺灌流装置XPSの臨床試験(NOVEL study)における移植可能肺の基準が、

- ①  $\Delta \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 (= \text{肺静脈 PaO}_2/\text{FiO}_2 - \text{肺動脈 PaO}_2/\text{FiO}_2) \geq 350 \text{ mmHg}$
- ② 肺動脈抵抗 肺コンプライアンス、肺気道内圧が改善または安定しており、悪化の場合はその変動率が10%以下
- ③ 外科医が臨床的に肺の機能評価に満足

とされる。特に①の血液ガス分析データが、赤血球を含まない灌流液を使用するトロント式肺灌流においては、肺の酸素化能が悪くても、PaO<sub>2</sub>が低下せず高値となる傾向にあり<sup>12)</sup>、判断基準となりにくいため、実質的に使えるのは、

当初②と③の基準のみということになっていた。

#### 5. 臨床試験と灌流肺の術後成績

最初に、2008年にマージナルドナー肺を対象とした、トロント式肺灌流の臨床試験(HELP Study)がトロント大学にて開始され、灌流群とコントロール群を比べたところ、72時間のprimary graft dysfunction (PGD) grade 2~3、30日生存率に差を認めなかった<sup>6)</sup>。次に、2011年から米国でマージナルドナー肺を対象としたNOVEL studyが開始され、灌流群はコントロール群と比べて、72時間のPGD grade 3と30日生存率に差を認めなかった<sup>13)</sup>。その後、2014年にXPSはSTEEN™液とともに、米国食品医薬品局(FDA)による認可を受けている。

一方、TransMedics社のOCS lungは、標準肺を対象としたINSPIRE trialにて、灌流群がPGD grade 3と1年および2年生存率において差を認めず、引き続き行われたマージナルドナー肺を対象としたEXPAND trialでは、灌流群のPGD grade 3が44%と、コントロール群の35%に比べて高かったものの、灌流群の30日生存率は99%と良好で、OCS lungも標準肺およびマージナルドナー肺に対してFDA認可を受けている。また、イギリスで行われたDEVELOP-UK studyにおいて、前半はHybridと呼ばれる新たな肺灌流様式が用いられ、赤血球を含まないSTEEN™液を灌流液とし、心拍出量の40%を流量とする点はトロント式と同様であるが、左房はカニューレなしの大気開放とされた。これらの症例の術後成績が極めて不良であり、後半はlund式肺灌流様式に変更されるが、術後成績の改善はみられなかった。Recovery rateは36.4~33.7%と非常に低く、72時間のPGD grade 3は27.8%とコントロール群の22.5%よりも高かった。なお、1年生存率は、Hybrid形式の灌流群で50%、lund式灌流群で80%であった<sup>14)</sup>。これらの成績となった原因は次のように考察できる。まず、灌流様式であるが、元来のlund大学におけるlund式肺灌流の術後成績は良好であったことから<sup>15)</sup>、lund式肺灌流様式自体に問題があったとは考えにくく、もう一方のHybridという低流量の灌流様式で左房を大気開放にするという設定に問題があった可能性がある。これは低流量では左房圧を5 mmHgに保たないと大気開放に比べて肺機能が悪化することを示したトロント大学のグループの報告と合致する<sup>16)</sup>。

次に、米国には肺灌流を代行するLung Bioengineering社が設立され、2015年から開始された臨床試験では、72時間のPGD grade 3は24%とコントロール群の4%よりも有意に高かったものの、30日と1年生存率に差はなかった<sup>17)</sup>。各施設の報告やmeta-analysisの結果も総合的に踏まえる

と、総じて灌流肺の術後成績 (PGDと生存) は、コントロール群と比べ、同等と考えられている<sup>18)</sup>。

## 6. トロント式肺灌流における肺機能評価法の改善

元来、臨床肺移植においてドナー肺を移植病院まで運搬し肺移植を行う過程で、冷保存は不可避であり、許容される冷保存時間は一般的に8時間とされる。しかし、冷保存中には、肺組織の血流が遮断され、約4℃で代謝が低下している。その後、肺移植手術において、肺への血流と酸素供給が再開されると、酸化ストレスと炎症反応などが惹起され、血管内皮細胞を中心に様々な程度の再灌流傷害が生じ、血管の透過性が亢進して血管内の液体が肺胞内および間質に漏出することとなる<sup>19)</sup>。この漏出が過度であると、肺胞内でのガス交換能が低下し、術後の臓器機能不全が生じる。肺灌流においても、元の体温に戻し、血液に類似した灌流液による肺循環と呼吸を再開することから、肺灌流は実際の再灌流を模擬して実際の肺移植急性期の術後合併症を予知し、灌流中に高度肺機能障害がみられる場合は、不適合肺としてそのドナー肺を除外することが、肺移植の術後成績を良好に保つうえで肝要であると考えられた。

2010年当初の肺灌流の黎明期には、前述のように、主にトロント式肺灌流における肺機能評価において、活用できるパラメータが少なく、肺機能評価に限界があったが、その後、どのように改善し現在の臨床肺灌流を運用しているかを、我々の方法を例に説明する。2016年よりLung Bioengineering社の臨床試験に参加したのち、2018年に臨床肺移植プログラムにおいてトロント式肺灌流装置を開始する際に、他グループでルーチンで測定されていた、血液ガス(個別肺静脈血液ガスを含む)、気道内圧、触診、胸部X線、気管支鏡、deflation test、肺葉の呼吸性変動、乳酸値、以外に、我々は、サーモグラフィー、肺表面超音波検査、ドナー肺重量測定を独自に導入することとした。

サーモグラフィーは、亜区域以上の範囲に及ぶ肺血栓があるときは、肺灌流中にcold spotとして検知でき、乳酸値も上昇する症例を複数経験したので、それ以降は、肺灌流前に、気管支鏡を用いて肺動脈内をスクリーニングし血栓があれば除去する“Angioscope”を行っており<sup>20)</sup>、それ以降、cold spot陽性例は消失している。

次に、肺表面超音波検査とドナー肺重量測定であるが、両者とも、肺水腫の検出を目的としている。肺表面超音波検査は、ブタ肺およびヒト肺を用いて、肺水腫に応じて増えるB lineの所見を0~4にスコア化し、各肺葉の複数個所におけるスコアを合算することにより、客観的に肺水腫の程度を肺葉、肺レベルで評価できることを示し<sup>21)</sup>、臨床例

でも同様に活用できることを報告した<sup>22)</sup>。

ドナー肺の重量増加が肺水腫と相関し、再灌流傷害の指標となることは、古典的に動物実験では自明であったが、臨床例においては、ドナーの体格差に加えて、各ドナーの肺水腫の程度も症例ごとに多岐にわたるため、ドナー肺重量そのものを肺水腫の指標とすることには限界があった。ところが、ドナー肺重量を、ドナー身長を用いて体格差に関して補正を加えた重量に基づいて、category 1~4に分類することで、肺重量が高いcategory 4は、肺灌流のrecovery rateも約53%と相対的に低く、移植したとしても、72時間にPGD grade 3の割合も約25%と高いことが明らかとなった<sup>8)</sup>。加えて、肺灌流開始直後から、臓器チャンバ下の重量計により、リアルタイムに持続的に肺重量を測定したところ、灌流開始後10分ごとの肺重量変化量が、肺灌流における移植適応性や術後のPGDと相関し、移植適合性を比較的早い段階で予測可能であることが判明した<sup>23)</sup>。同様の所見は、ブタ肺による Rund 式灌流においても得られている<sup>24)</sup>。

我々の施設では、灌流中の肺機能を客観的に評価することを目的として、10のパラメータに関して、0~3のスコアを付け、灌流中の1~3時間において、継時的にCOMPLETE scoreを算出している(表1)<sup>25)</sup>。最小のスコアが0で最高が30で、高いほど、肺機能が悪いことを意味する。これまでの経験では、灌流3時間の時点で、COMPLETE score 11をカットオフとして、これ以上だと、基本的に肺移植不適合と判断することが多い。すでに報告されているように<sup>26)</sup>、トロント式肺灌流において1つの万能なパラメータが存在しないとされている以上、複数のパラメータをもとに総合的に移植適応性を判断する必要があるため、我々のグループは、再灌流傷害に伴って異常が生じるパラメータをできるだけ数多く測定し、スコア化して包括的に判断する客観的基準を得ようとしていることである。我々の施設では、このようにマージナルドナー肺を複数のパラメータで注意深く評価することにより、灌流症例の72時間のPGD grade 3は約8%、recovery rateは約65%であり、全肺移植症例のおおよそ3分の1は、肺灌流を経たのちに移植されている。

他の肺灌流のパラメータの例として、灌流液中の炎症性サイトカインや胸部X線写真があげられ、Sageらは、IL(interleukin)-8やIL-6を用いて炎症スコアを算出し、肺灌流の予後を予測できると報告している<sup>27)</sup>。同様に、Andreassonらは、IL-1 $\beta$ が、肺灌流の予後と術後成績を予測できるとしている<sup>28)</sup>。

表1 COMPLETE scoring system

Parameter\Grade	0	1	2	3
P/F	> 400	300 ~ 400	< 300 in 2 differential ABG	< 300 in LA
Lung weight	< 50 <sup>th</sup> percentile	50 <sup>th</sup> to 75 <sup>th</sup> percentiles	75 <sup>th</sup> to 90 <sup>th</sup> percentiles	> 90 <sup>th</sup> or increase > 25 percentiles in final LW
CLUE	< 0.8	0.8 ~ 1.3	1.4 ~ 1.7	> 1.7
P peak	< 12	12 ~ 14	15 ~ 17	> 17 or increase > 20%
C dyn	> 80	67 ~ 80	55 ~ 66	< 55 or decline > 20%
Lactate level	< 6	6 ~ 8	9 ~ 11	> 11
Deflation test	Complete all lobes	Incomplete in one lobe	No deflation in one lobe or incomplete in 2 lobes	No deflation in ≥ 2 lobes or incomplete in > 2 lobes
Palpation	Normal in all lobes	Minimal Bogginess	Moderate Bogginess	Severe Bogginess
Bronchoscopy	No secretions	Minimal	Moderate	Severe
X-ray	No infiltrations	< 25%	25 ~ 30%	> 50%

ABG, arterial blood gas; C dyn, dynamic compliance; CLUE, lung ultrasound score; LA, left atrium; LW, lung weight; OPO, Organ Procurement Organization; P/F, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>; P peak, peak airway pressure.

## 7. 臨床肺灌流の活用状況

Jawitzらの報告によると、米国では肺灌流を活用しているのは全肺移植施設の22%に限られ、全肺移植症例の4.6%のみが肺灌流を介して移植されている<sup>29)</sup>。その原因は低い recovery rate, コスト, マンパワーなどが問題かもしれない。一方、比較的症例数の少ない移植施設を主なターゲットに肺灌流を代行する Lung Bioengineering社は、2か所に拠点を持ち、一定の役割を果たしている。また、TransMedics社のOCS Lungは、ポータブル機であることから、複数のOPO (Organ Procurement Organization)と連携し、臓器採取・搬送・評価を行うサービスを提供している。トロント大学は、最大の肺灌流施設で、2008年に肺灌流を導入して以来、肺移植症例数が増加し、2017年には年間170症例に達し、肺灌流症例数はこの10年間に372例で、recovery rateは69%であったと報告されている<sup>30)</sup>。欧州でも、各国で肺灌流プログラムが定着し、肺移植において一定の役割を担っている。その他の地域について、肺灌流の症例数は限定的である。

## 利益相反の開示

岡本俊宏：【講演料など】XVIVO Perfusion社

## 文 献

1) Valapour M, Lehr CJ, Schladt DP, et al: OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Lung. Am J Transplant **24**: S394-456,

2024

- 2) Van Raemdonck D, Neyrinck A, Verleden GM, et al: Lung donor selection and management. Proc Am Thorac Soc **6**: 28-38, 2009
- 3) Botha P: Extended donor criteria in lung transplantation. Curr Opin Organ Transplant **14**: 206-10, 2009
- 4) Steen S, Sjöberg T, Pierre L, et al: Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. Lancet **357**: 825-9, 2001
- 5) Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, et al: First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning ex vivo. Ann Thorac Surg **83**: 2191-4, 2007
- 6) Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al: Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. N Engl J Med **364**: 1431-40, 2011
- 7) Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I, et al: Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. Lancet **380**: 1851-8, 2012
- 8) Okamoto T, Ayyat KS, Sakanoue I, et al: Clinical significance of donor lung weight at procurement and during ex vivo lung perfusion. J Heart Lung Transplant **41**: 818-28, 2022
- 9) Cypel M, Rubacha M, Yeung J, et al: Normothermic ex vivo perfusion prevents lung injury compared to extended cold preservation for transplantation. Am J Transplant **9**: 2262-9, 2009
- 10) Leiva-Juárez MM, Urso A, Arango Tomás E, et al: Extended post-ex vivo lung perfusion cold preservation predicts primary graft dysfunction and mortality: Results from a multicentric study. J Heart Lung Transplant **39**: 954-61, 2020
- 11) Cypel M, Hötzenecker K, Campo-Cañaveral de la Cruz J, et al: Lungs Preserved on Ice or in a Refrigerator? Prolonged Static Lung Storage at 10°C. Ann Thorac Surg **115**: 1095-7, 2023

- 12) Yeung JC, Cypel M, Machuca TN, et al: Physiologic assessment of the ex vivo donor lung for transplantation. *J Heart Lung Transplant* **31**: 1120-6, 2012
- 13) Sanchez PG, Cantu E, Hartwig M, et al: The NOVEL study. A multi-center clinical trial studying the safety of ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant* **39**: S110, 2020
- 14) Fisher A, Andreasson A, Chrysos A, et al: An observational study of Donor Ex Vivo Lung Perfusion in UK lung transplantation: DEVELOP-UK. *Health Technol Assess* **20**: 1-276, 2016
- 15) Fildes JE, Archer LD, Blaikley J, et al: Clinical Outcome of Patients Transplanted with Marginal Donor Lungs via Ex Vivo Lung Perfusion Compared to Standard Lung Transplantation. *Transplantation* **99**: 1078-83, 2015
- 16) Linacre V, Cypel M, Machuca T, et al: Importance of left atrial pressure during ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant* **35**: 808-14, 2016
- 17) Mallea JM, Hartwig MG, Keller CA, et al: Remote ex vivo lung perfusion at a centralized evaluation facility. *J Heart Lung Transplant* **41**: 1700-11, 2022
- 18) Tian D, Wang Y, Shiiya H, et al: Outcomes of marginal donors for lung transplantation after ex vivo lung perfusion: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **159**: 720-30.e6, 2020
- 19) Lee JC, Christie JD: Primary graft dysfunction. *Proc Am Thorac Soc* **6**: 39-46, 2009
- 20) Ayyat KS, Okamoto T, Sakanoue I, et al: Ex-vivo pulmonary artery angioscopy: a novel technique for management of donor lung pulmonary embolism. *J Heart Lung Transplant* **41**: S255, 2022
- 21) Ayyat KS, Okamoto T, Niikawa H, et al: DireCt Lung Ultrasound Evaluation (CLUE): A novel technique for monitoring extravascular lung water in donor lungs. *J Heart Lung Transplant* **38**: 757-66, 2019
- 22) Ayyat KS, Okamoto T, Niikawa H, et al: A CLUE for better assessment of donor lungs: Novel technique in clinical ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant* **39**: 1220-7, 2020
- 23) Sakanoue I, Okamoto T, Ayyat KS, et al: Real-time lung weight measurement during clinical ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant* S1053-2498: 01704-2, 2024
- 24) Kosaka R, Sakota D, Sakanoue I, et al: Real-time Lung Weight Measurement During Cellular Ex Vivo Lung Perfusion: An Early Predictor of Transplant Suitability. *Transplantation* **107**: 628-38, 2023
- 25) Ayyat KS, Okamoto T, Sakanoue I, et al: The Complete Score for Comprehensive Evaluation of Donor Lungs in Ex-Vivo Lung Perfusion: An Approach for Optimizing the Outcomes of Transplantation. *J Heart Lung Transplant* **41**: S192, 2022
- 26) Di Nardo M, Del Sorbo L, Sage A, et al: Predicting donor lung acceptance for transplant during ex vivo lung perfusion: The EX vivo lung Perfusion pREdiction (EXPIRE). *Am J Transplant* **21**: 3704-13, 2021
- 27) Sage AT, Richard-Greenblatt M, Zhong K, et al: Prediction of donor related lung injury in clinical lung transplantation using a validated ex vivo lung perfusion inflammation score. *J Heart Lung Transplant* **40**:687-95, 2021
- 28) Andreasson ASI, Borthwick LA, Gillespie C, et al; DEVELOP-UK Investigators: The role of interleukin-1  $\beta$  as a predictive biomarker and potential therapeutic target during clinical ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant* **36**: 985-95, 2017
- 29) Jawitz OK, Raman V, Becerra D, et al: Lung Transplantation After Ex Vivo Lung Perfusion Early Outcomes From a US National Registry. *Ann Surg* **275**: 1006-12, 2022
- 30) Cypel M, Yeung JC, Donahoe L, et al: Normothermic ex vivo lung perfusion: Does the indication impact organ utilization and patient outcomes after transplantation?. *J Thorac Cardiovasc Surg* **159**: 346-55.e1, 2020