トピックス

IV. 治療

5. 重症肺気腫に対する外科治療

平塚 昌文 岩崎 昭憲

要 旨

内科的治療が限界に達した肺気腫に対する外科治療として、Lung Volume Reduction Surgery (LVRS) と肺移植が挙げられる。LVRSは米国での多施設共同試験NETT studyを中心とした報告から、ある程度呼吸機能が温存された上葉優位型の肺気腫がよい適応と考えられている。しかしLVRS後の機能改善は一時的であり、最重症例では術後死亡率も高くなり慎重な適応決定が必要となる。一方、COPDに対する肺移植は1980年代、Cooperらによって導入された。呼吸機能的にはLVRS対象のCOPDより重症例が適応となる。生存延長に関する寄与は少ないもののQOL向上には大きな効力を発揮し、欧米では多くのCOPD症例の肺移植が実施されている。我国では実施は10例程度に止まっているが、臓器移植法改正に伴う脳死ドナー増加で今後は症例数が増加する事が予測される。

〔日内会誌 101：1624～1630, 2012〕

Key words 外科治療, 肺気腫, 肺容量減少手術, 肺移植

はじめに

重症肺気腫に対する外科治療の位置づけは、2009年に発表されたCOPDガイドライン第三版によると“最大限の内科的治療を行ってもその効果が限界に達している場合に考慮する”とされている¹⁾。歴史的にみると、重症肺気腫に対する本格的な外科治療は1980年代にCooperらが導入した脳死肺移植術に始まる。重度の呼吸不全が劇的に改善する画期的な治療法であったが、慢性的なドナー不足、移植後感染症、拒絶反応

の問題と克服すべき問題も多かった。1990年代半ばになると、同じくCooperらは、1957年にBraniganら²⁾が発表した肺容量減少術(Lung Volume Reduction Surgery：LVRS)の発想に再び注目した。これは気腫化肺を切除することにより、制限されていた横隔膜の動きを回復させ自覚症状、肺機能を改善させるというものであった³⁾。LVRSはその後世界中で盛んにおこなわれるようになり、COPDに対する外科治療として広く認識されるようになるが、後に手術適応に関する問題も懸念された。一方、COPDに対する肺移植は、開始当初からの問題であった気管支吻合部の虚

福岡大学病院呼吸器・乳腺内分泌・小児外科

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) : Progress in Diagnosis and Treatment. Topics : IV. Treatments : 5. Surgical treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Masafumi Hiratsuka and Akinori Iwasaki : Department of General Thoracic, Breast and Pediatric Surgery, School of Medicine, Fukuoka University, Japan.

図 1

図 2

血，狭窄，移植後の感染症や拒絶反応が徐々に克服され，さらに脳死ドナー数の増加に伴い現在までに世界中では1万人を超える（全肺移植の34%）⁴⁾移植が行われている。我々は以前より，COPDに対する外科治療であるLVRSに取り組み報告してきたところであり，肺移植実施認定施設としての現状も含め解説する。

1. Lung Volume Reduction Surgery (LVRS)

1990年代初め，Cooperらは，胸部CTや肺換気・血流シンチグラムで不均等な気腫性変化を伴う重症肺気腫患者に対して，胸骨正中切開下に両側の気腫肺を切除するLVRSを導入し良好な成績を発表した³⁾。この手術法はこれまでCOPDに対する唯一の外科治療であった肺移植に限られた

トピックス

表 1. 福岡大学におけるLVRS適応基準

1. 臨床プロフィール 診断の確定した安定期の肺気腫患者 年齢：80 歳未満 呼吸困難：H J分類Ⅲ度以上 (IMRC Grade3 以上) 日常生活能：呼吸リハビリテーションに耐えられること (6 分間歩行 200 m以上) 酸素吸入の有無は問わない ライフスタイル：喫煙のコントロール 栄養保持に十分な食事 治療歴：最大の内科治療を受け、その効果が限界に達している インフォームドコンセント：手術リスク、予後改善の見通しを含めて十分に説明	3. 呼吸機能検査所見 閉塞性換気障害 $FEV_{10} < 1.0 l$ $20\% < \%FEV_{10} < 40\%$ 肺過膨張 $\%TLC > 120\%$, $\%RV_{box} > 250\%$ $RV/TLC > 50\%$ $Cst > 0.3 l/cmH_2O$ $20\% < \%DLco < 60\%$
2. 画像診断 CT, シンチグラムを含めた画像診断で気腫 肺部分が不均一に分布して切除対象領域が特定でき(heterogeneity, inhomogeneous) (distribution) target areaの選定が可能. できれば上葉優位が望ましい	4. 適応除外例として挙げられるもの 高度の胸膜癒着 気管支喘息コンポーネントが著明な例 炎症性変化のコントロールが不十分な例 びまん性に分布する肺気腫 高二酸化炭素血症 ($PaCO_2 > 60$ Torr室内気吸入, 安静時) 肺高血圧 (酸素吸入中の平均肺動脈圧が 30 Torrを越える)

FEV_{10} : 1 秒量, $\%FEV_{10}$: 予測 1 秒量, RV: 残気量, TLC: 全肺気量, Cst: 静肺コンプライアンス, DLco: 肺拡散能, $PaCO_2$: 動脈血炭酸ガス分圧

施設でしか行えず、また米国においても慢性的なドナー不足が背景にあったため、爆発的に普及した。その結果 1990 年代には、欧米を中心に多施設より LVRS の短期成績が報告された。LVRS の手術アプローチは胸骨縦切開と両側胸腔鏡による 2 つの方法が提唱されたが両法で術後成績に差は認められなかった。Cooper らの最初の報告から約 1 年 6 カ月で 1,200 例以上の LVRS が施行され、術後短期成績では良好な結果が得られた。しかし、術後 6 カ月死亡率は 17%⁵⁾に達したことより、米国では一時 LVRS に対する高齢者の公的保険の支払いが停止される事態となったため、LVRS と内科的治療を比較する多施設共同試験 (National Emphysema Treatment Trial: NETT) が行われた。本試験は、1998 年 1 月より 2002 年 7 月まで 17 施設において呼吸リハビリテーション後の 1,218 名の重症肺気腫患者を内科的治療群 (608 例) と LVRS 群 (610 例) にランダム化して振り分け、成績が比較された。中

間報告⁶⁾では、① $\%FEV_{1.0}$ が 20% 以下、②気腫性変化が均一、③DLco が 20% 以下の症例で、内科的治療群に比べて LVRS の死亡率が有意に高いことが示され、LVRS のハイリスク群 (除外項目) として設定された。2003 年に公表された報告では、LVRS は生命予後は改善しないが呼吸機能と運動能力は有意に改善すると報告された。しかしその後 2010 年に発表された長期予後報告は、特に気腫化の強い、いわゆる Target area の明瞭な上葉優位型では内科的治療群に比べて LVRS 群で有意に生存延長が得られると結論付けている⁷⁾。同様に Cooper らも、上葉優位で Target area が明確な 250 例を対象に、術後死亡率、生存率で NETT 手術群をしのぐ良好な成績を発表した⁸⁾。Imfeld らは、術後肺機能の改善 (BODE index) がよかった症例ほど長期生存が期待できると報告している⁹⁾。

我々の福岡大学でも、1995 年から 1999 年まで 4 年間で 80 例の LVRS を施行した¹⁰⁾。上葉優位型

表 2. 肺，心肺移植レシピエントの適応基準

肺 心肺移植関連学会協議会 1996 年 4 月

一般適応指針

- (1) 治療に反応しない慢性進行性肺疾患で，肺移植以外に患者の生命を救う有効な治療手段が他にない。
- (2) 移植医療を行わなければ，残存余命が限定されると臨床医学的に判断される。
- (3) レシピエントの年齢が，原則として，心肺移植の場合 55 歳未満，両肺移植の場合 55 歳未満，片肺移植の場合には 60 歳未満である。
- (4) レシピエント本人が精神的に安定しており，移植医療の必要性を認識し，これに対して積極的態度を示すとともに，家族及び患者をとりまく環境に十分な協力体制が期待できる。
- (5) レシピエント症例が移植手術後の定期的検査と，それに基づく免疫抑制療法の必要性を理解でき，心理学的・身体的に十分耐えられる。

除外条件

- (1) 肺外に活動性の感染巣が存在する。
- (2) 他の重要臓器に進行した不可逆的障害が存在する。悪性疾患，骨髓疾患，冠動脈疾患，高度胸郭変形症，筋・神経疾患，肝疾患 (T-Bil>2.5 mg/dl)，腎疾患 (Ccr<50 ml/min.)
- (3) 極めて悪化した栄養状態。
- (4) 最近まで喫煙していた症例。
- (5) 極端な肥満。
- (6) リハビリテーションが行えない，またはその能力の期待できない症例。
- (7) 精神社会生活上に重要な障害の存在。
- (8) アルコールを含む薬物依存症の存在。
- (9) 本人及び家族の理解と協力が得られない。
- (10) 有効な治療法のない各種出血性疾患及び凝固能異常。
- (11) 胸郭に広汎な癒着や瘢痕の存在。
- (12) HIV (human immunodeficiency virus) 抗体陽性。

と非上葉優位型に分けてLVRS後の呼吸機能の改善率を比較した。術後初期に上昇していた1秒量は，非上葉優位型では術後1年目より徐々に低下を認めたのに対し，上葉優位型では術後4年目まで良好に維持された(図1)。一方，内科的治療群とLVRS群では生存率に有意差は認められなかった(図2)。

以上よりLVRSで効果が期待できる症例は，上葉優位型肺気腫という事になる。現時点での我々のLVRSの適応基準を表1に示す。

2000年代頃より，内科的LVRSとも言えるBronchoscopic Lung Volume Reduction Surgery (BLVR) も臨床に導入された。これは気管支鏡を用い，①気管支を閉塞するデバイスを挿入しいわゆる「Target area」を無気肺化するもの¹¹⁾，②気道に穴を開けairway bypassを作成し換気不良な気腫化部位から残気を換気させる方法¹²⁾があ

る。これまでの報告からは侵襲は少ないが，肺機能の改善は外科的LVRSと比較すると劣っているようである。日本では限られた施設で実施されているが今後が注目される。

LVRSの効果も一時的であり，多くは4～5年で術前値に戻るとの報告が多く，米国でも当初は肺移植までの「Bridge to lung transplantation」と考えられていた。現時点のLVRSの取扱いはいはpalliative surgeryという事になる。

2. 肺移植

肺移植には，生体肺葉移植と脳死肺移植がある。生体肺葉移植は，グラフトとレシピエントの胸郭サイズマッチングの関係上小柄な女性の肺高血圧症や拘束性肺疾患 (Volume lossで縮小した胸郭) が対象となる事が多い。従って比較

トピックス

図 3

的胸郭が大きく、大柄な男性が多いCOPD患者が適応となる事は少ない。我国で行われたCOPDへの肺移植は全てが、比較的高齢の男性への脳死肺移植であった。今回は、脳死肺移植に焦点を絞って述べる。

表2に、日本における肺移植レシピエントの適応基準を示す。一般的に、内科的治療が限界になり、肺移植以外に生命救済の手段がないと臨床的に判断される場合、肺移植が考慮される。図3に、現在までの日本での脳死肺移植実施数を疾患、術式別に示す¹¹⁾。米国では若年肺気腫や $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損肺気腫が多く、COPDは最も多い肺移植適応疾患となっている。一方、日本の肺移植3大適応疾患は、肺動脈性肺高血圧症、間質性肺炎、肺リンパ脈管筋腫症である。現在までに日本で行われたCOPDに対する脳死肺移植は片肺で9例、両肺で2例のみである(図3)。我々の福岡大学では、現在まで8例の脳死移植、4例の生体肺葉移植を施行している。COPDに対する肺移植経験は未だないが、類似した病態の閉塞性肺疾患である閉塞性細気管支炎：2

例、LAM：3例の肺移植を経験している。現在、10名が脳死肺移植登録待機中であり、うち1名がCOPDである。従来COPDは肺移植による survival benefitの少ない疾患とされてきたが、最近のガイドラインでは、BODE indexが7以上の重症肺気腫では中間生存期間が約3年とされ移植による予後延長が期待できるとされている¹²⁾。国際心肺移植学会が2006年に改訂した肺移植ガイドライン¹³⁾ではCOPDに対する肺移植適応基準は：①BODE indexが7～10、②高CO₂血症、③肺高血圧、肺性心の合併、④%FEV₁<20%、%DLCO<20%かつhomogeneous emphysemaとされている。これは先に述べたLVRSで術後死亡率の高い“ハイリスク群”の定義にほぼ一致する。つまりLVRSでは機能回復、予後の改善が望めないほどの重症COPDが肺移植の適応となっている。

我国の肺移植の成績は欧米諸国を大きく上回っており、5年生存率は両側生体肺葉移植で79.5%、脳死両側肺移植73.9%、脳死片肺移植で71.1%¹¹⁾となっている。COPDに対する肺移植は脳死移植

表 3

	利点	欠点
LVRs	<ul style="list-style-type: none"> ➢手術危険率が低い ➢手術時期を選択可能 	<ul style="list-style-type: none"> ➢機能回復が一時的 ➢効果期待できる症例が限定 ➢将来移植手術が困難になる
肺移植	<ul style="list-style-type: none"> ➢長期生存可能 ➢著明なQOL向上 ➢完全社会復帰可能 	<ul style="list-style-type: none"> ➢手術危険率が高い ➢ドナー不足 ➢免疫抑制必要（悪性疾患，感染症）

の場合，両肺でも片肺でもよいとされているが脳死ドナーの少ない日本では，ほとんどが片肺移植として実施されている．現在まで脳死ドナー数不足のため実施の機会のすくなかった肺移植ではあるが，2010年7月に臓器移植法が改正され，飛躍的に脳死ドナーが増加した．2000年からの10年間で63例であった脳死肺移植が2010年，2011年の2年間で62例と今までの約5倍のペースで移植が行われるようになっていく．これを反映するように，日本臓器移植ネットワークへの年間登録者数も2010年までは年間40～50例前後であったが2011年は年間98例にまで増加した¹¹⁾．現実的な治療法として認識も高まってきた．今後，重症若年肺気腫に対する外科治療の選択肢として肺移植が占める割合が増加してくると思われる．

まとめ

日本における肺移植登録には年齢制限がある．欧米に比べ日本ではCOPDは高齢者が多く，肺移植の適応となる機会は少ない．60歳以上の高齢者の場合は必然的にLVRsのみが外科治療の対象となる．しかし，LVRsはその手術適応が問題となるため，慎重な適応決定が必要である．%FEV1.0が20%以下，気腫性変化が均一でDLcoが20%以下の症例は，内科的治療群より予後不良であり適応除外項目となる．60歳以下の若年者COPDの場合は，LVRsと肺移植の二つの選択肢がある

ことになるが，この2治療法の適応基準は比較的明確に分けられている．つまり肺移植の適応基準となる①BODE indexが7～10，②高CO₂血症，③肺高血圧，肺性心の合併，④%FEV1.0<20%，%DLCO<20%かつhomogeneous emphysemaは，LVRsのハイリスク群（禁忌事項）である．LVRsは機能改善も一時的で，肺移植までの“橋渡し”的手術と捉えられた時期もあった．しかし虚血時間などの時間設定が厳密な脳死肺移植前にLVRsを行う事で，移植手術を困難にする事の是非も問われている．我々の考えるLVRsと肺移植の利点，欠点を表3に示す．1990年代，LVRsはやや過大評価され，世界中で積極的に行われていた．しかし，NETT studyの結果から適応基準が明確になり，今後はかなり限られた症例（上葉優位型で下葉の肺気腫が強くないタイプ）にのみ行われることになる．一方，COPDに対する肺移植は，臓器移植法改正に伴う脳死ドナーの増加もあり，今後は社会的な認知度も上がってくるとと思われる．

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 日本呼吸器病学会COPDガイドライン第三版作成委員会：COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第三版．メディカルビュー社，2009．
- 2) Brantigan OC, et al: A surgical approach to pulmonary emphysema. Am Rev Respir Dis 80: 194-202, 1959.
- 3) Cooper JD, et al: Bilateral pneumectomy (volume reduc-

トピックス

- tion) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109 : 106–119, 1995.
- 4) Christie JD, et al : The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : Twenty-eight Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2011. *J Heart Lung Transplant* 30 (10) : 1104–1122, 2011.
 - 5) Report to Congress : lung volume reduction surgery and Medicare coverage policy : implications of recently published evidence, Health care financing administration, Baltimore, 1988.
 - 6) National Emphysema Treatment Trial Research Group: Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 345 : 1075–1083, 2001.
 - 7) Sanchez PG, et al : National Emphysema Treatment Trial redux : Accentuating the positive. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140 : 564–725, 2010.
 - 8) Ciccone AM, et al : Long-term outcome of bilateral lung volume reduction in 250 consecutive patients with emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125 : 513–525, 2003.
 - 9) Imfeld S, et al : The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. *Chest* 129 : 873–878, 2006.
 - 10) Yoshinaga Y, et al : Lung volume reduction surgery in pulmonary emphysema—changes in pulmonary function—. *JJTCVS* 47 : 445–451, 1999.
 - 11) Wood DE, et al : A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133 : 65–73, 2007.
 - 12) Choong CK, et al : Prolongation of patency of airway bypass stents with use of drug-eluting stents. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131 : 60–64, 2006.
 - 13) 第28回肺および心肺移植研究会 : Registry Report.
 - 14) Hosenpud JD, et al : Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *The Lancet* 351 : 24–24, 1998.
 - 15) Orens JB, et al : International guidelines for the selection of lung transplant candidates:2006 update—A consensus report from the pulmonary scientific council of the international society for heart and lung transplantation. *J Heart and Lung Transplant* 25 : 745–755, 2006.