症 例

米国にて両肺移植を受けた原発性肺高血圧症の一症例

清水 信義, 青江 基, 伊達 洋至^{*1}, 山下 素弘^{*1}
佐野 俊二^{*2}, 種本和雄^{*3}

要 旨

欧米では肺移植は、末期呼吸不全患者に対する最終的な治療法としてすでに確立されているが、わが国ではいまだ移植に対する社会的な合意が得られず実施されていない。我々の紹介により、原発性肺高血圧症の16歳男児が、米国で両肺移植を受け、帰国後きわめて順調な経過をたどっているの、その術後管理について報告する。

索引用語：肺移植，原発性肺高血圧症

lung transplantation, primary pulmonary hypertension

はじめに

現在肺移植は末期の呼吸不全患者に対する最終的な治療法であり、すでに過去10年間に世界中で2300例以上の肺移植が行われている。今回、わが国ではいまだ実施が困難な肺移植手術を、米国で施行された患者の日本での術後管理する機会を得たので報告する。

患者は18歳の男性で原発性肺高血圧症のため、米国セントルイスのバーンズ病院で両肺移植手術を施行され、帰国後我々の施設で術後管理を行っており、術後1年を経て順調に経過している。

症 例

患 者：16歳（1975年生まれ）男性
生来健康であったが、1990年10月頃から労作

時の息切れ、易疲労感が出現し次第に増悪した。1991年10月大阪循環器病センターでの心臓カテーター検査で原発性肺高血圧および卵円孔開存症と診断された。その後症状が急速に進行し、1992年4月からは、日常生活でも酸素吸入を必要とする状態になり、高校への通学が困難になった。急速に進行する症状に対し、肺移植が唯一の救命し得る治療であると判断し、わが国での実施が困難な状況から米国セントルイスのワシントン大学バーンズ病院に紹介した。

1992年5月19日渡米。

1992年5月24日移植適応判定の為のワシントン大学バーンズ病院に1週間の検査入院の後、レシピエントとして登録され移植待機患者となった。移植待機中はバーンズ病院の附属施設に滞在していたが、この間3回の重篤な喀血があり、心肺機能は急速に悪化した。

移植直前には、4Lの酸素吸入で PO_2 57 mmHg、肺動脈圧93/57 (mean 68) mmHg、右室駆出率18%と悪化していた。

1年8カ月の長期待機の後によりやく移植に適したドナーが出現し、1994年1月11日に両肺移植手術と卵円孔閉鎖手術を受けた。手術後の経過は順調で、ICUに14日間滞在した後一般病

岡山大学医学部 第二外科

^{*1}Washington University Barnes Hospital Cardiothoracic Division

^{*2}岡山大学医学部 心臓血管外科

^{*3}国立岩国病院 心臓血管外科

原稿受付 1995年3月16日

原稿採択 1995年4月18日

Table 1 Ventilation management.

Date	POD	ventilation	FIO ₂	PH	PCO ₂	PO ₂
		preop. nasal O ₂	4L	7.46	28	52
1/11	DOS	control vent.	100%	7.34	41	140 ICU.
1/12	1	IMV 10-8	40%	7.40	35	142
1/13	2			7.48	33	176
1/14	3			7.48	38	134
1/15	4			7.51	28	122
1/16	5			7.41	40	127
1/17	6			7.44	34	75
1/18	7			7.45	37	126
1/19	8			7.47	37	119
1/20	9	extubation	40%	7.46	39	126
1/21	10	face mask	40%	7.44	38	147
1/22	11			7.45	37	74
1/23	12					
1/24	13			7.46	33	88
1/25	14	transfer to room		7.44	34	100 ROOM
1/26	15	nasal O ₂	2.5L	7.48	33	65
1/27	16		1.5L	7.46	33	81
1/28	17		1.0L	7.48	34	90
1/29	18	room air		7.44	30	74
2/1	21			7.41	31	85
2/8	28	discharged		7.42	30	79 out-patient.

preop.=preoperative condition

POD=postoperative day, DOS=day of surgery

室に移り、術後28日目に退院した。退院後は外来で観察治療を受けていたが、経過は順調で1994年4月26日帰国し、直ちに岡山大学第二外科に5日間検査入院し、現在は2週間毎の外来通院で経過観察と投薬を行っており、経過は順調である。

米国での術後入院中の経過：移植直後の呼吸管理 (Table 1)。

手術当日は気管内挿管下に100%酸素で調節呼吸を行っていたが、翌日からはFIO₂は40%とし、術後9日には抜管し14日目までは抜管後マスクで40-50%の酸素を吸入し、さらに15日目から3日間は経鼻カニューレから2.5~1Lの酸素吸入を必要としたが動脈血PO₂も良好に維持され酸素吸入から離脱した。この間の酸素濃度と血液ガスの経過はTable 1に示すとおりである。帰国後も血液ガスの状態は良く、1994年4月28日の検査では、屋内空気中 PO₂ 95 mmHg, PCO₂ 34.5 mmHg, pH 7.40であった。以後術後1年の現在まで酸素吸入を必要としたことはない。

免疫抑制療法 (Table 2)：手術当日にCyclosporine A (以下CSA)を3mg静脈内投与した後、翌日の術後第1日からCSA 3mgを術後8日目まで静脈内投与され、術後9日目にはCSAの静脈内投与を2mgとし、代わって

Table 2 Immunosuppression therapy.

Date	blood	CSA	Imuran	Prednise	Solu-Medrol
DOS	CSA Level	IV	PO	PO	IV
1 (1/11)	ng/dl	3mg			
1 (1/12)	371	3	120mg		60mg
2 (1/13)	379	3			60
3 (1/14)	365	3	PO		60
4 (1/15)	355	3	90	30mg	
5 (1/16)	368	3			500
6 (1/17)	324	3	90	30	
7 (1/18)	368	3	90	30	
8 (1/19)	338	3	90	30	
9 (1/20)	380	2	200mg	100	30
10 (1/21)			300/300	90	30
11 (1/22)	530		300/200	90	30
12 (1/23)	452		200/200	90	30
13 (1/24)	480		200/150	100	30
14 (1/25)	526		175/100	100	30
15 (1/26)	421		150/100	100	30
16 (1/27)	402		100/100	100	30
17 (1/28)	349		100/125	100	30
18 (1/29)	399		125/125	100	30
19 (1/30)	358		125/100	100	30
20 (1/31)	180		100/100	100	30
21 (2/ 1)	213		100/100	100	30
28 (2/ 8)			125/125	100	30
35 (2/15)	274		125/125	100	30
48 (3/ 1)	260		125/125	100	30
53 (3/15)	458		125/100	100	30
83 (4/ 5)	206		125/150	100	30
90 (4/12)	342		150/150	100	30
97 (4/19)	426		150/125	100	30
JPN 104 (4/26)	298			100	30
110 (5/ 2)	378		150/150	100	30
133 (5/25)	305		150/150	100	27.5
168 (6/30)	450		150/175	100	25
193 (7/25)	259		125/125	100	22.5
222 (8/23)	215		125/125	100	20
257 (9/27)	252		125/125	100	17.5

DOS=day of surgery, POD=postoperative day, CSA=cyclosporin A

IV=intravenous administration, PO=per os administration

JPN=after return to Japan.

200 mg を経口投与し、翌館後10日目からは朝200 mg, 夕300 mg も経口投与に切り替えられた。この間血中 CSA 濃度は324-371 ng/dl に保たれていた。その後は、前日の血中 CSA 濃度を見て、朝夕の投与量を調節し、血中クレアチニン値が正常ならば1年間はCSAの血中濃度を調節することとなる。そして血中クレアチニン値が上昇すれば、その程度に応じて投与量を減らす。CSAの血中濃度は変動し易く頻回の検査が必要であるが、安定すれば2週間に1度の検査で至適な濃度を維持することが出来る。

前述のごとく、CSAは術当日から投与しているが、その他の薬剤は翌日からの投与され、免疫抑制剤のイムランは術後1日目に120 mg を投与し、その後数日は90 mg を経口投与し、術後13日目からは連日朝一回100 mg の経口投与を行っている。副腎皮質ステロイドとしてはdexamethazone 60 mg を術後1-3日静脈内投与し、経口摂取可能となつてからはprednisone (以下PDS)を30 mg 連日投与し、6ヵ月以降

Table 3 Cardiac catheterization.

(Barnes Hospital)

	1992*	1994**	1994**
	June 2	April 4	July 26
PA S/D(mmHg)	93/58	32/20	38/20
mean	68	26	26
RV S/D(mmHg)	94/18		38/7
C.O. (L/min)	2.66	6.4	7.76
C.I.	1.5		4.51
PVR(WU)	22.5 WU	1.25WU	1.43WU

* before transplantation

** after transplantation

は次第に減量している。ただし、拒否反応と考えられる時は、dexamethazone の volus 投与 (500 mg) を行うが、帰国後は現在まで重篤な拒絶反応は起きていない。

心臓カテーテル検査 (Table 3) : 患者の渡米前 (1991. 6. 30.) の心臓カテーテル検査では、肺動脈圧が80/45 (mean 57) mmHg であった。渡米後の術前検査 (1992. 6. 2.) では肺動脈圧は93/58 (mean 68) mmHg と悪化していた。

またこの時の肺血管抵抗は、22.5 Wood Unit であった。両肺移植後4カ月の帰国前の検査では、肺動脈圧は32/20 (mean 26) mmHg, 肺血管抵抗は1.25 Wood Unit と著明に改善している。また術後6カ月でも Table 3 のごとく良好である。

胸部X線写真 : 胸部X線写真の経過を示す。術前胸部X線写真 (1993年4月27日バーンズ病院にて撮影, Fig. 1a) では軽度の心肥大 (CTR = 57.1%) 脈動脈幹の突出と肺血管影の減少が見られるが胸水の貯留はない。

術後1日目の胸部X線写真 (1994年1月12日バーンズ病院 ICU にて撮影, Fig. 1b) では、移植された左右の肺は良く膨張し肺血管影も正常に認められ透過性も良く、心臓肥大も改善している。

術後3日目の胸部X線写真 (1994年1月14日バーンズ病院 ICU にて撮影, Fig. 2a) では、両側肺門に軽度の浸潤影が出現しており、この後ステロイドの volus 投与を受けている。術後1年目 (1995年1月当院で撮影, Fig. 2b) の胸部X線写真であるが、心拡大はなく、肺門陰影

Fig. 1 a : Preoperative chest roentgenogram
b : Chest roentgenogram one day after surgery

Fig. 2 a: Chest roentgenogram on 3rd postoperative day.
b: Chest roentgenogram 1 year after transplantation.

や肺野の血管影も正常である。術後1年の現在免疫抑制剤などの投与を続けているが、休学していた高校にも復学し、過度の運動を避ける以外には体育の授業も受け、特別の制限もなく順調に日常生活を送っている。

考 察

1983年 JD Cooper ら¹⁾による肺移植の成功以来、1994年9月現在米国を中心に世界で既に2300例以上の肺移植が行われ、全世界の症例の成績も1年生存率で68%、2年生存率では59%、3年生存率は54%と他の臓器移植の成績に劣らない成績を挙げている。移植の方法も適応により、片肺移植 (SLT)、両肺移植 (DLT)、心肺移植 (HLT) が行われている。Pasque ら²⁾は、1991年4月までに、9例の PPH に対し SLT を施行し、平均肺動脈圧は、術前の 58 ± 8 mmHg から術後1日目 25 ± 5 mmHg、2日目 26 ± 6 mmHg と著明に低下し、肺血管抵抗、心計数の改善もよく、残存肺の灌流が悪くても、労作性は NYHA の III, IV 度から全例 I 度に改善している。1例の術死があるが、他の8例は平均観察期間1年で全例社会復帰出来ている。

また Kramer ら³⁾は4例の PPH に SLT を行い右室機能の改善を得ており、どの程度まで右室機能が低下した場合回復が得られないかは不明であるが、心機能の低下している PPH でも、心肺移植でなく、SLT で好結果が得られている。

ことに、JD Cooper ら⁴⁾の施設の最近の成績は良く、1994年2月の報告では131例の肺移植で病院死は11例 (8%) であり、全症例での1年生存率は82%、2年生存率は81%と他の施設の成績に比較して極めて良い結果を挙げている。ことに片肺移植 (49例) では1年および2年生存率は87%と生存率が高い。この中で肺高血圧症に対して19例の SLT が施行されているが、循環動態の変化は、平均肺動脈圧では術前 ($n=16$) が 63.1 mmHg であったが術後12週 ($n=16$) では 21.6 mmHg、1年 ($n=8$) では 19.0 mmHg、2年 ($n=8$) で 21.4 mmHg と改善している。また肺血管抵抗は術前 18.9 Wood units であったが、術後12週で 2.4 WU、2年で 2.0 WU と著明に改善しており、これらの症例の2年生存率は84%である。

しかし PPH の患者での SLT では、残存肺

への血流が極めて少なく、90%以上の血流が移植肺に灌流するので、移植肺に術後の肺水腫や慢性の拒絶反応が起こった場合に呼吸不全の発生するリスクは高い。

Chapelier A ら⁵⁾は、PPH 症例30例に、HLT21例、DLT 8例、SLT 1例を行い成績を比較しているが、SLT は、換気血流比のミスマッチが大きく、大部分の血流は移植肺に流れるが、換気は本来の肺に入り、reperfusion edema や移植肺の気管支吻合部の狭窄が生じた場合には危険なので DLT がよいとしている。また、Bando ら⁶⁾も SLT は、DLT や HLT に比べ心機能の回復は低いと述べており、DLT がより好ましく、左心機能が低下している場合には HLT の必要もあるとしている。本例は米国からは遠隔となる日本人に対する移植であり、再移植の機会も少なく、上記の危険を回避するためにも両肺移植が行われた。

文 献

1) The Toronto Lung Transplant Group: Uni-

- lateral Lung Transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* **314**: 1140-1145, 1986.
- 2) Pasque MK, Kaiser LR, Dressler CM, Trulock E, et al: Single lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* **103**: 475-482, 1992.
- 3) Kramer MR, Valantine HA, Marshall Se, Starnes VA: Recovery of the right ventricle after single-lung transplantation in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* **73**: 494-500, 1994.
- 4) Cooper JD, Patterson GA, Trulock EP, and Washington University Lung Transplant Group: Results of single and bilateral lung transplantation in 131 consecutive recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* **107**: 460-71, 1994.
- 5) Chapelier A, Vouhe P, Macchiarini P, Lenot B, et al: Comparative outcome of heart-lung and lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* **106**: 299-307, 1993.
- 6) Bando K, Armitage M, Paradis IL, et al: Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* **108**: 1056-1065, 1994.

Bilateral lung transplantation in a Japanese adolescent with primary pulmonary hypertension

*Nobuyoshi Shimizu, Motoi Aoe, Hiroshi Date*¹, Motohiro Yamashita*¹
Shunji Sano*², Kazuo Tanemoto*³*

Department of Surgery II, Okayama University Medical School.

*¹Washington University Barnes Hospital, Cardiothoracic Division, St. Louis, U. S. A.

*²Department of Cardiovascular Surgery, Okayama University Medical School.

*³Cardiovascular Surgery, Iwakuni National Hospital.

Lung transplantation has become established in Western countries as one of the last options for treatment of the end-stage pulmonary diseases. For patients with primary and secondary pulmonary hypertension, lung transplantation is also a good treatment. A 16-years-old Japanese high school boy with severe primary pulmonary hypertension underwent bilateral lung transplantation in the United States. Three months after transplantation, he return to our hospital in good condition, and he has been well without any signs of rejection, infection or other complications.