

両側生体肺葉移植術と心内修復術を施行した 心房中隔欠損合併肺高血圧症の男児例

松下 享¹⁾, 北 知子¹⁾, 吉田 葉子¹⁾, 山室 美穂¹⁾
小垣 滋豊¹⁾, 大園 恵一¹⁾, 中根 茂²⁾, 南 正人²⁾
太田 三徳²⁾, 市川 肇²⁾, 福嶋 教偉²⁾, 松田 暉²⁾

Key words :

生体肺葉移植, 肺高血圧症, 先天性心疾患, Eisenmenger症候群

大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学講座小児科¹⁾
臓器制御外科²⁾

Successful Bilateral Living-donor Lobar Lung Transplantation and Cardiac Repair in a Boy with Severe Pulmonary Hypertension Associated with Atrial Septal Defect

Tohru Matsushita,¹⁾ Tomoko Kita,¹⁾ Yoko Yoshida,¹⁾ Miho Yamamuro,¹⁾ Shigetoyo Kogaki,¹⁾
Keiichi Ozono,¹⁾ Shigeru Nakane,²⁾ Masato Minami,²⁾ Mitsunori Ohta,²⁾ Hajime Ichikawa,²⁾
Norihide Fukushima,²⁾ and Hikaru Matsuda²⁾

Departments of ¹⁾Developmental Medicine (Pediatrics) and ²⁾Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

We report an 11-year-old boy with severe pulmonary hypertension (PH) associated with atrial septal defect (ASD), who simultaneously underwent bilateral living-donor lobar lung transplantation and cardiac repair. A heart murmur and abnormal electrocardiogram were noted at the age of 6 years, and severe PH associated with ASD was diagnosed. There was no indication of surgical repair for ASD because of irreversible PH, and medical treatment using digoxin, diuretics, and oral prostacyclin agents was initiated. However, his heart failure deteriorated in spite of intensive medical therapy, and we performed bilateral living-donor lobar lung transplantation with a right lower lobe from his mother and left lower lobe from his father as well as simultaneous ASD closure. The post-operative course was good and he was discharged 7 months after transplantation.

In Japan, it is impossible to obtain organs from brain-dead child donors, and there are few donors even among adults. Given this situation, lung transplantation from a living donor may be a useful option in patients with irreversible PH associated with congenital cardiac defects, including Eisenmenger syndrome.

要 旨

心房中隔欠損症を合併した非可逆性肺高血圧症の11歳男児に対して、両親からの生体肺葉移植術と心内修復術を同時に施行し、良好な経過を得た。患児は6歳時に心雑音と心電図異常を指摘され、精査にて心房中隔欠損症＋肺高血圧症と診断された。肺高血圧の程度が著しいことから手術は不可能と判断され、強心・利尿剤、経口prostacyclin製剤等による内科的管理が開始された。その後も徐々に心不全は進行し、内科的治療にも反応せず状態の悪化が続いたことから、両親からそれぞれ左および右の下葉を用いた生体肺葉移植術と心内修復術を同時に施行した。術後大腿骨頭壊死を認めたが経過は良好で、術後7カ月時に退院となった。国内での小児における脳死移植の実施が極めて困難な状況で、先天性心疾患を合併した非可逆性肺高血圧症に対しても生体肺葉移植術は有用な治療法であると思われる。

はじめに

1997年に臓器移植法が施行され、わが国においても脳死からの臓器移植が認められるようになった。しかしながら実際の施行例はまだ少なく、深刻な臓器提供不足に陥っているのが現状である。このような状況下、1998年に国内で初めて行われた生体部分肺移植術

は¹⁾、臓器不足に悩む肺移植待機患者に朗報をもたらした。その後も、同様の移植術が種々の肺疾患に対しても行われ良好な成績をあげているが^{2,3)}、15歳未満の症例への肺移植は限られている⁴⁾。さらに先天性心疾患を合併した肺疾患に対して、生体肺葉移植と心内修復術の同時術を施行した報告はない。今回われわれは、心房中隔欠損症を合併した不可逆性肺高血圧症の男児に

平成14年9月24日受付
平成14年11月27日受理

別刷請求先：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2
大阪大学大学院医学系研究科D-5生体統合医学小児発達医学講座小児科
松下 享

Table 1 Cardiac catheterization data

Site	July 1997(6 yrs)		April 1998(7 yrs)		April 2000(9 yrs)	
	Pressure(mmHg)	SaO ₂ (%)	Pressure(mmHg)	SaO ₂ (%)	Pressure(mmHg)	SaO ₂ (%)
SVC		70		65		62
RA	(6)	81	(5)	71	(5)	67
RV			93/edp 8	71	118/edp 8	
PA	67/47(53)	79	94/66(78)	71	124/78(95)	68
PV		97		95		94
LA	(5)		(5)	94	(5)	86
LV	93/edp 5	94	103/edp 8	90	110/edp 7	
Ao			102/62(81)	89	120/69(89)	84
Qp/Qs	1.4		1.0		0.9	
Rp/Rs	1.0		1.0		1.2	
PVR(u·m ²)	10.6		19.4		30.8	

対して、心内修復術と生体肺葉移植術を同時に施行し、良好な経過を得たので報告する。

症 例

1) 症例

11歳，男児。

2) 診断

肺高血圧症，心房中隔欠損症。

3) 現病歴

周産期および発育・発達歴に異常はなかった。小学校入学時(6歳時)の学校心臓検診で心雑音と心電図異常を指摘され、近医で肺高血圧症を有する心房中隔欠損症(ASD)と診断された。4カ月後に施行された心臓カテーテル検査(心カテ)では手術適応ありと判断されたが(Table 1)、術中の圧測定では主肺動脈圧が体血圧以上であったことから手術は中止となり、今後の治療方針決定のため6歳11カ月時に当科紹介受診となった。当科での心臓超音波断層検査(心エコー)においても、心房中隔に径10×15mmの欠損孔を認めたが肺高血圧の程度が著しく、特発性肺高血圧症にASDを合併した病態と判断、前医からのdigoxin, furosemide, spironolactoneに加え、夜間の在宅酸素療法を開始し外来での経過観察とした。7歳5カ月時、当科で施行した2回目の心カテの結果では、主肺動脈圧および肺血管抵抗の増悪を認めた(Table 1)。また酸素や一酸化窒素(NO)負荷にて血行動態の有意な改善を認めないことから、原発性肺高血圧症の治療に準じて経口prostacyclin製剤(beraprost)を開始し、またwarfarinによる抗凝固療法も併用した。その後、徐々に体動時の疲労感が増強し、安静時の経皮

的酸素飽和度(SpO₂)も90%を下回ることが多くなるなど、肺高血圧の進行が示唆された。9歳5カ月時の3回目の心カテでは、平均主肺動脈圧や肺血管抵抗値はさらに増悪し(Table 1)、同時に施行した静注用prostacyclin製剤(epoprostenol)の急性負荷テストも無効であった。10歳9カ月時、感冒を契機に心不全が増悪、内科的管理により症状の改善を認めたものの学校生活も困難となってきたことから2001年9月(10歳10カ月時)に当科入院となった。

4) 入院時現症および入院後経過

身長131cm, 体重33kg。口唇・爪床にチアノーゼを認める(SpO₂86%)。胸部;呼吸数24回/分, 呼吸音;清, 心音;II音の著しい亢進, 第2~3肋間胸骨左縁にLevine 2/6の収縮期雑音およびLevine 3/6の拡張期雑音を聴取。腹部;軽度膨満, 肝臓;3cm触知, 脾臓;触知せず。四肢;浮腫なし。入院時の胸部X線写真・心電図・心エコー検査から、著しい肺高血圧症の存在が疑われた(Fig. 1~3)。入院後、いったん心不全症状は軽減したものの易疲労感強く、車椅子の使用を余儀なくされた。6分間歩行テストでは、到達距離は180mと著しく減少し、歩行時のSpO₂は70%にまで低下していた。入院による最大限の内科的治療でも症状の改善を得られず、このままでは早期に重篤な心不全を来す恐れが強く示唆された。両親からは当初から生体肺葉移植に対する強い希望があったことから、その適応について検討を行った。患児および両親の血液型はすべてA型で一致していること、両親の年齢・体格(父:30歳代, 身長169cm・体重60kg, 母:40歳代, 156cm・50kg)や健康状態に問題がないこと、レシピエントである患児に感

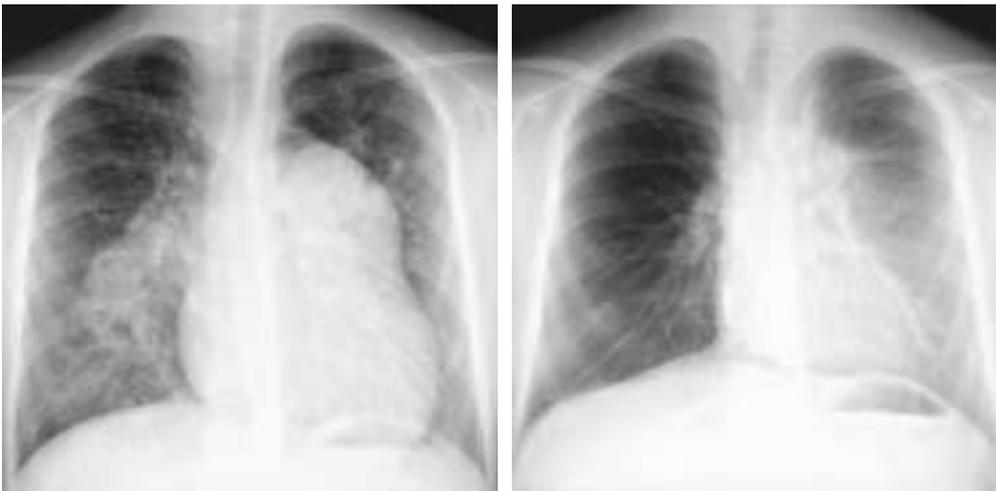


Fig. 1 Chest radiographs.
A Before transplantation
B After transplantation

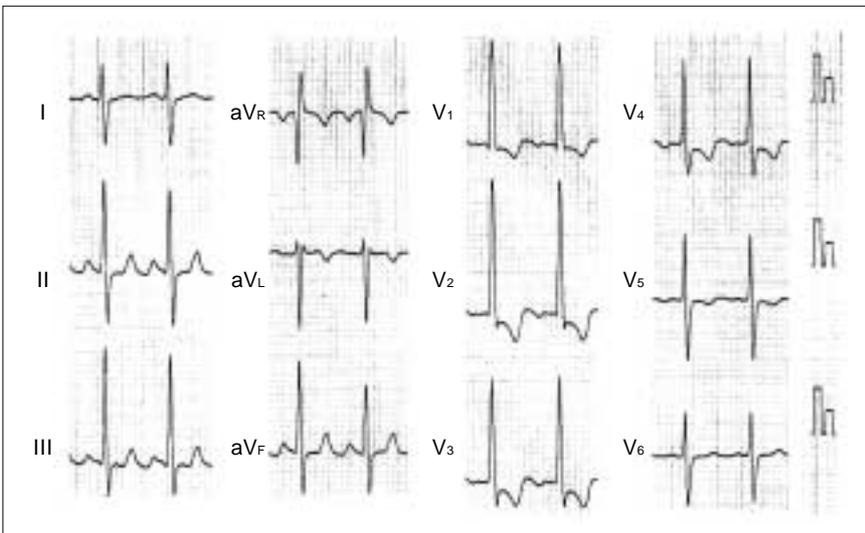


Fig. 2 Electrocardiogram before transplantation.

染兆候はなく左心機能が維持されており、精神的に安定し移植手術について十分理解できていることなどから、両親からの生体肺葉移植は可能であると判断した。その後、院内の倫理委員会および近畿肺移植検討会での検討を経た後に両親および本人からのインフォームドコンセントを得て、2002年2月6日に両側生体肺葉移植術およびASD閉鎖術を行った。

5)手術および術後経過

術前の精査にて、母親の左上下葉間の分葉不全が疑われたことから、父親の左下葉と母親の右下葉を移植することとした。提供者の肺活量から得た移植後の予想肺活量は2,065mlであり、患児の肺容積の104%に当たると考えられた。手術は人工心肺下にASDを自己心膜により閉鎖した後、左右それぞれの肺葉移植術を行った。手術時間は10時間27分、移植肺の虚血時間は左右

それぞれ4時間5分、2時間51分であった。術後経過は順調で、術後25日目には病室でエルゴメータによるリハビリを開始した。免疫抑制療法は、cyclosporine, prednisolone, mycophenolate mofetilの3剤併用を中心に行い、現時点まで明らかな拒絶反応は認めていない。術後3カ月時の胸部X線写真と心エコーでは、心拡大の減少と右室拡大および圧負荷の改善を認め(Fig. 1, 3)、左室駆出率は71%と良好であった。また術後6カ月時の

呼吸機能検査では、肺活量は1,980ml(%肺活量 92.2%), 1秒率は77.7%とほぼ正常化していた。しかしながら、術後4カ月ごろから股関節痛を訴えだし、精査にて両側の大腿骨頭壊死と診断された。いったんリハビリを中止とし、装具による安静・固定を必要としたが、術後7カ月時に軽快退院となった。

切除された肺の病理組織学的検討では、著しい肺動脈中膜と内膜の肥厚を認め、一部では血管内腔が閉塞し血管腫様の変化も認めた(Fig. 4)。また中膜が壊死した所見もあり、Heath-Edwards分類⁵⁾のVI度、IPVD⁶⁾は3.1と高度な肺血管病変を呈していた。

考 案

1992年、Starnesら⁷⁾は初めて生体肺葉移植術を行い、本法が末期の肺疾患患者の救命的措置として、またド

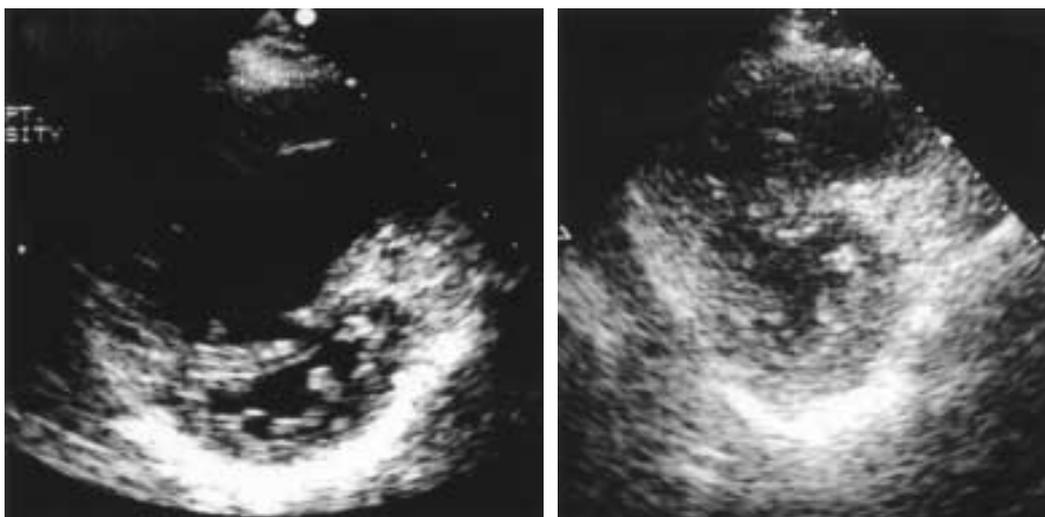


Fig. 3 Echocardiographic images at end-systolic phase on short axis view.

A Before transplantation
B After transplantation

A | B

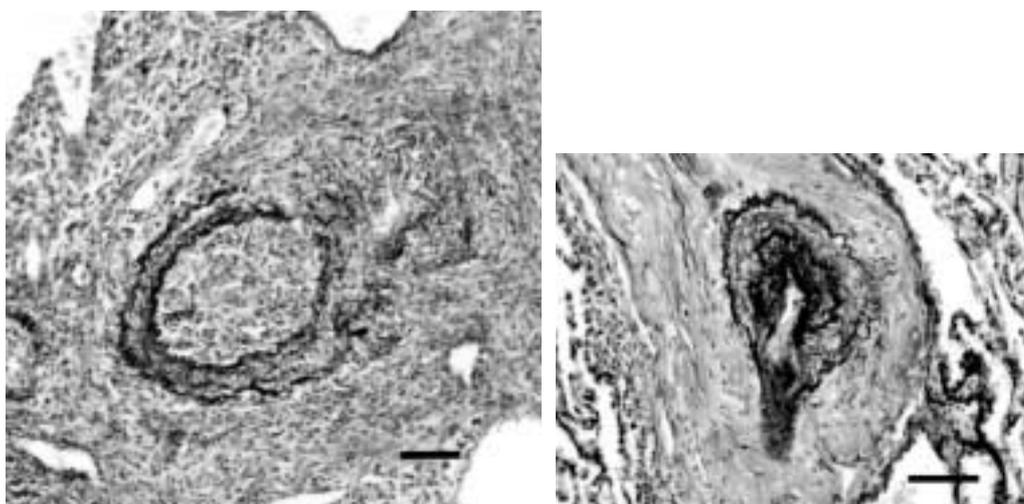


Fig. 4 Microscopic findings(elastica van Gieson, $\times 100$)

Bar: 100 μm

ナー不足の解消法として有用な手術法であることを報告した。以来、本法は種々の肺疾患に対して試みられ、その成績も安定したものとなりつつある⁸⁾。小児においては、遠隔期の肺機能や生存率が脳死からの肺移植に比しむしろ良好であるという報告もあり⁹⁾、ドナー不足が大きな問題であるわが国においては、本法による肺移植が今後も増加していくものと思われる。

肺高血圧症を合併した先天性心疾患の場合、肺高血圧症が可逆性が非可逆性により、その治療方針は大きく変わってくる。つまり、可逆性であれば心内修復術が主となるが、Eisenmenger症候群に代表されるような非可逆性であれば肺移植の適応と考えられる¹⁰⁾。本症例に認められた肺高血圧症は、心カテ時に行った酸素やNO負荷で有

意な反応を認めなかったことや、その発症時年齢および肺高血圧の進行速度から判断して、原発性肺高血圧症のような原因不明の非可逆性肺高血圧症の合併が強く疑われた。実際に摘出した肺の病理組織学的検討では、著しい肺血管病変に加え終末気管支レベルでの肺小動脈の数が著しく減少していることが指摘されており、肺高血圧に対する内科的治療やASDに対する心内修復術だけでは限界があったものと思われる。

本症例の治療方針としては、先天性心疾患に合併する高度の肺高血圧にも有用とされるepoprostenolの静注¹¹⁾を行い、血行動態の改善を得た後に心内修復術を行うことも考慮された。しかしながら、心カテ時に行ったepoprostenolの急性負荷テストでは、むしろ体血圧が

著しく低下し、投与された薬剤がASDでの右 - 左短絡によりむしろ体血管に強く作用する可能性が示唆されたことから現実的ではないと考えられた。一方肺移植においても、肺移植 + 心内修復術とすべきか、あるいは心肺移植とすべきか議論を要するところである。Bridgesら¹²⁾は、先天性心疾患に合併した肺高血圧症に対して肺移植 + 心内修復術を行い良好な成績を報告しているが、一方で術直後から出現する右室流出路狭窄による死亡例も報告されている¹³⁾。またWaddellら¹⁴⁾は、複雑心奇形を合併したEisenmenger症候群では心肺移植の方が肺移植よりも成績が良好であったとしている。現時点ではこの両者を選別する明確な基準はないと思われるが、これらの報告では左心機能が維持され合併心奇形が単純な症例には肺移植 + 心内修復術が十分可能であるとしており、個々の症例に応じた判断が必要と思われる。本症例では、合併心奇形が単純なASDであることや心エコーによる術前の左室駆出率が51%と左心機能が維持されており、左室造影等にて冠動脈疾患を疑わせる所見を認めなかったことから、また肺葉移植術については、海外からの報告では9歳以上で成功していること⁸⁾や移植肺の肺活量がレシピエントの予測肺活量の80%程度であれば可能と考えられること(私信)などから、肺移植 + 心内修復術が可能と判断した。その結果、術直後には軽度の右室流出路狭窄を認めたものの大きな問題とはならず、またR法により求めた右室駆出率も、術前の28.9%から術後3カ月には58.2%まで改善するなど、良好な経過を得ることができた。

今回の症例では、術後合併症に大腿骨頭壊死を経験した。Bradburyらは¹⁵⁾、心および心肺移植後成人患者の3%に無血管性骨壊死を認めたが、その発症にはprednisoloneの使用量とは関係がなかったことを報告している。本症例では、術前の骨密度が軽度低下していたことや移植後早期から積極的に行ったりハピリによる負荷、そして術直後からのsteroid剤の投与(術後3週までmethylprednisolone 20mg/d, 4週以降はprednisolone 15mg/dから漸減し、現在は7.5mg/d隔日投与)などが影響しあって発症したものと考えられる。本合併症の発症は、小児の移植例においても注意すべきものであると思われる。

小児からの脳死移植が事実上不可能であり、しかも臓器提供不足が深刻な問題となっているわが国においては、肺移植を待機している小児への生体肺葉移植術は今後も増加していくものと予想される。本法は、先天性心疾患を合併した非可逆性肺高血圧症の患児においても、有用な治療法として考慮されるべきものである。

稿を終えるにあたり、病理学的検討を行っていただきました日本肺血管研究所 八巻重雄先生に深謝致します。

【参考文献】

- 1) 山本 洋, 久保恵嗣, 西澤夏子, ほか: 生体部分肺移植の適応となったprimary ciliary dyskinesiaの1例. 日呼吸会誌 1999; 29: 739-742
- 2) 三輪敏郎, 丸山宗治, 松井祥子, ほか: 一卵性双生児の弟2人からの提供で生体肺移植を施行した多発性気腫性肺のう胞症の1例. 日呼吸会誌 2001; 39: 877-881
- 3) Date H, Nagahiro I, Aoe M, et al: Living-donor lobar lung transplantation for primary pulmonary hypertension in an adult. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122: 817-818
- 4) Date H, Sano Y, Aoe M, et al: Living-donor single-lobe lung transplantation for primary pulmonary hypertension in a child. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123: 1211-1213
- 5) Heath D, Edwards JE: The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease: A description of six grades of structural changes in the pulmonary artery with special references to congenital cardiac defects. Circulation 1958; 18: 533-547
- 6) Yamaki S, Tezuka F: Quantitative analysis of pulmonary vascular disease in complete transposition of the great arteries. Circulation 1976; 54: 805-809
- 7) Starnes VA, Lewiston NJ, Luikart H, et al: Current trends in lung transplantation: Lobar transplantation and expanded use of single lungs. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104: 1060-1066
- 8) Starnes VA, Barr ML, Cohen RG, et al: Living-donor lobar lung transplantation experience: Intermediate results. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112: 1284-1291
- 9) Starnes VA, Woo MS, MacLaughlin EF, et al: Comparison of outcomes between living donor and cadaveric lung transplantation in children. Ann Thorac Surg 1999; 68: 2279-2284
- 10) Zuckermann AO, Ofner P, Holzinger C, et al: Pre- and early post-operative risk factors for death after cardiac transplantation: A single center analysis. Transpl Int 2000; 13: 28-34
- 11) Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ: Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. Circulation 1999; 99: 1858-1865
- 12) Bridges ND, Mallory GB Jr., Huddleston CB, et al: Lung transplantation in children and young adults with cardiovascular disease. Ann Thorac Surg 1995; 59: 813-821
- 13) Kroshus TJ, Kshetry VR, Hertz MI, et al: Suicide right ventricle after lung transplantation for Eisenmenger syndrome. Ann Thorac Surg 1995; 59: 995-997
- 14) Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, et al: Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 731-737
- 15) Bradbury G, Benjamin J, Thompson J, et al: Avascular necrosis of bone after cardiac transplantation. Prevalence and relationship to administration and dosage of steroids. J Bone Joint Surg Am 1994; 76: 1385-1388