

Epoprostenol治療後に生体肺葉移植を施行された原発性肺高血圧症の2例

和田 昭宏¹⁾, 野村 裕一¹⁾, 吉川 英樹¹⁾, 柳 貞光¹⁾
 福重 寿郎¹⁾, 河野 幸春¹⁾, 吉永 正夫¹⁾, 伊達 洋至²⁾
 河野 嘉文¹⁾

Key words :
 生体肺葉移植, 原発性肺高血圧症

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻発生発達成育学講座小児発達機能病態学分野¹⁾,
 岡山大学大学院医歯学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学腫瘍・胸部外科学²⁾

Experience with Living-donor Lobar Transplantation in Two Patients with Primary Pulmonary Hypertension

Akihiro Wada,¹⁾ Yuichi Nomura,¹⁾ Hideki Yoshikawa,¹⁾ Sadamitsu Yanagi,¹⁾ Toshiro Fukushima,¹⁾
 Kono Yukiharu,¹⁾ Masao Yoshinaga,¹⁾ Hiroshi Date,²⁾ and Yoshifumi Kawano¹⁾

¹⁾Division of Pediatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima,

²⁾Department of Cancer and Thoracic Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama, Japan

An 8-year-old boy (case 1) and an 11-year-old girl (case 2) were diagnosed as having primary pulmonary hypertension and were started on continuous infusion of epoprostenol. The epoprostenol therapy resulted in rapid improvement of their general condition. However, their respective conditions gradually worsened after 6 and 12 months of epoprostenol therapy. Right living-donor lobar lung transplantation was, therefore, performed in case 1 after 25 months of epoprostenol therapy. Bilateral living-donor lung lobar transplantation was performed in case 2 after 28 months of epoprostenol therapy. After transplantation, the condition of both patients improved quickly.

Epoprostenol therapy was effective in these two patients, but the effects were temporary. Epoprostenol therapy improves the prognosis of primary pulmonary hypertension in many patients; however, there are some patients in whom the effects of epoprostenol are insufficient. In such cases, other or additional therapies, including lung transplantation, should be considered.

要 旨

症 例：症例 1 は原発性高血圧症(PPH)を7歳時に発症した男児。症例 2 は10歳時に発症した女児。2例ともepoprostenol持続静注を開始し、全身状態は著明に改善した。しかしその後次第に心不全が悪化し、epoprostenol増量でも改善は得られなかった。症例 1 はepoprostenol開始25カ月後右生体肺葉移植施行。症例 2 はepoprostenol開始28カ月後、両側生体肺葉移植施行。2例とも術後経過は良好である。

考 案：今回の2例におけるepoprostenolの効果は一時的で、最終的に肺移植施行となった。epoprostenolはPPHの予後を著明に改善しているがその効果が不十分な場合もあり、移植を含めた他の治療法の選択肢についても早期から検討することが重要と思われた。

はじめに

原発性肺高血圧症(PPH)は、小児期では5年生存率34%とわけて予後不良である¹⁾。epoprostenolはPPHに有効で、著明な予後の改善が報告されている²⁾。しかし、epoprostenol治療への反応が十分でない症例も存

在し^{3,4)}、そのような症例の対応が今後の検討課題であると考えられる。今回私たちは、epoprostenol治療により直後は全身状態が著明に改善したものの、その後増悪し、最終的に生体肺葉移植を行った2例を経験した。本邦では、まだ肺移植を行った小児PPHの報告は少ないが、今後移植へ至る症例は多くなるものと考えられ

平成16年1月23日受付
 平成16年6月1日受理

別刷請求先：〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-25-7
 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻発生発達成育学講座
 小児発達機能病態学分野 野村 裕一

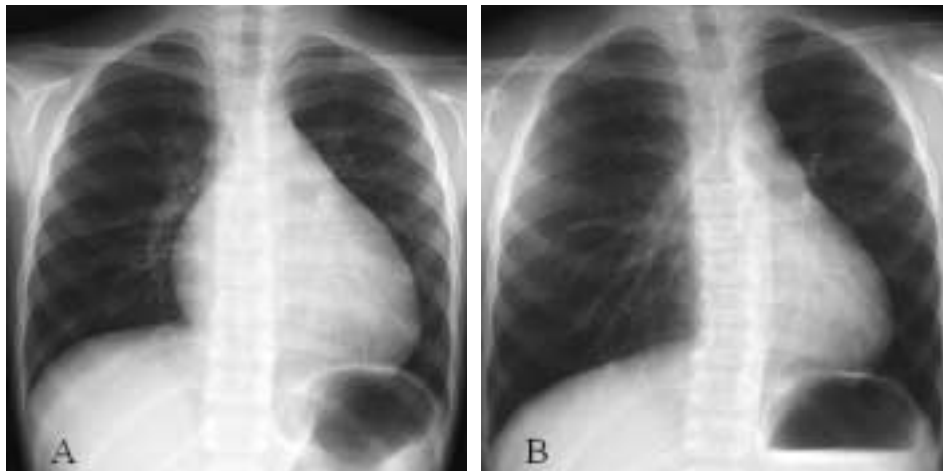


Fig. 1 Chest X-ray of case 1.
A At admission.
B After transplantation.

る．小児PPHの管理や肺移植も含めた治療方針の検討には今回の2例のような症例の蓄積は重要と思われ，今回ここに報告する．

症 例

1. 症例 1

1) 症例

12歳男児．家族歴に特記事項なし．1997年10月(6歳)の運動会では普通に走ることは可能だった．1998年4月頃から階段昇降に時間を要するようになり，9月(7歳)の運動会では全く走ることができなくなっていたため近医受診．心雑音から他院を紹介後，PPHの疑いで当科紹介入院．

2) 入院時現症

身長115cm，体重17kg，血圧92/58mmHg．心音はII音肺動脈成分の亢進，第4肋間に収縮期心雑音IV度を認めた．右季肋下には肝を2.0cm触知し，浮腫は認めなかった．

3) 入院時検査

胸部X線上著明な心拡大(心胸郭比 CTR): 59% [Fig. 1A)，心電図上右室肥大を認めた．心エコー検査で左室腔の狭小化(左室拡張末期径(LVDd): 33mm，89% normal)，右房右室の拡大，肺高血圧を認めた．心臓カテーテル検査で肺高血圧(収縮期/拡張期(平均)): 86/50 (65) mmHg が確認され，心拍出量低下を認めた(cardiac index : 2.5 l/min/m²)．

4) 移植までの経過(Fig. 2)

入院時より酸素投与，beraprost sodium，furosemide，spironolactone，digoxin，warfarin等で治療を開始した．

1999年4月(8歳)から保険適応となったepoprostenolを4ng/kg/minで開始し，2週ごとに1ng/kg/minの増量で加療した．全身状態は改善し，胸部X線像もCTR 65%から55%へ減少した．肝腫大も右乳頭線上2.0cmから0.5cmへ縮小し，LVDdも33mmから41mmへと改善した．しかし，epoprostenol開始後6カ月頃より徐々に心拡大，LVDd，脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)の悪化を認め，epoprostenolの増量を行ったが十分な改善は得られなかった．全身状態は次第に悪化したため，2001年1月からepoprostenolを0.3ng/kg/日の積極的な増量を行ったが反応がなく，4月肺移植待機登録を行った．しかし，epoprostenolにても症状進行がコントロールできないこと，体格差から脳死ドナーを早期に期待するのは難しいこと，父親とは血液型が一致せずドナーが母1人であり，提供される肺が本人の予測肺活量の52%となるため，現在は移植可能であるが，待機することでレシipientが成長し移植が不可能となること，以上の理由から，2001年5月(10歳)，epoprostenol開始25カ月後(悪化傾向出現後19カ月後)，母からの右生体肺葉移植を行った．摘出肺の組織所見はHeath-Edwards分類のVI度だった．移植後は，免疫抑制剤としてpredonisolone，azathioprine，cyclosporinを使用し，拒絶反応のコントロールは良好だった．全身状態，心拡大も速やかに改善した(Fig. 1B)．移植1年後の心臓カテーテル検査では，右肺動脈圧(収縮期/拡張期) 21/5mmHg，左肺動脈圧35/4mmHg，主肺動脈圧32/6mmHgと改善していた．移植後2年6カ月後の肺活量は1.76(77.5%)と良好である．現在はマラソン等の激しい運動以外の体育は普通に行っている．

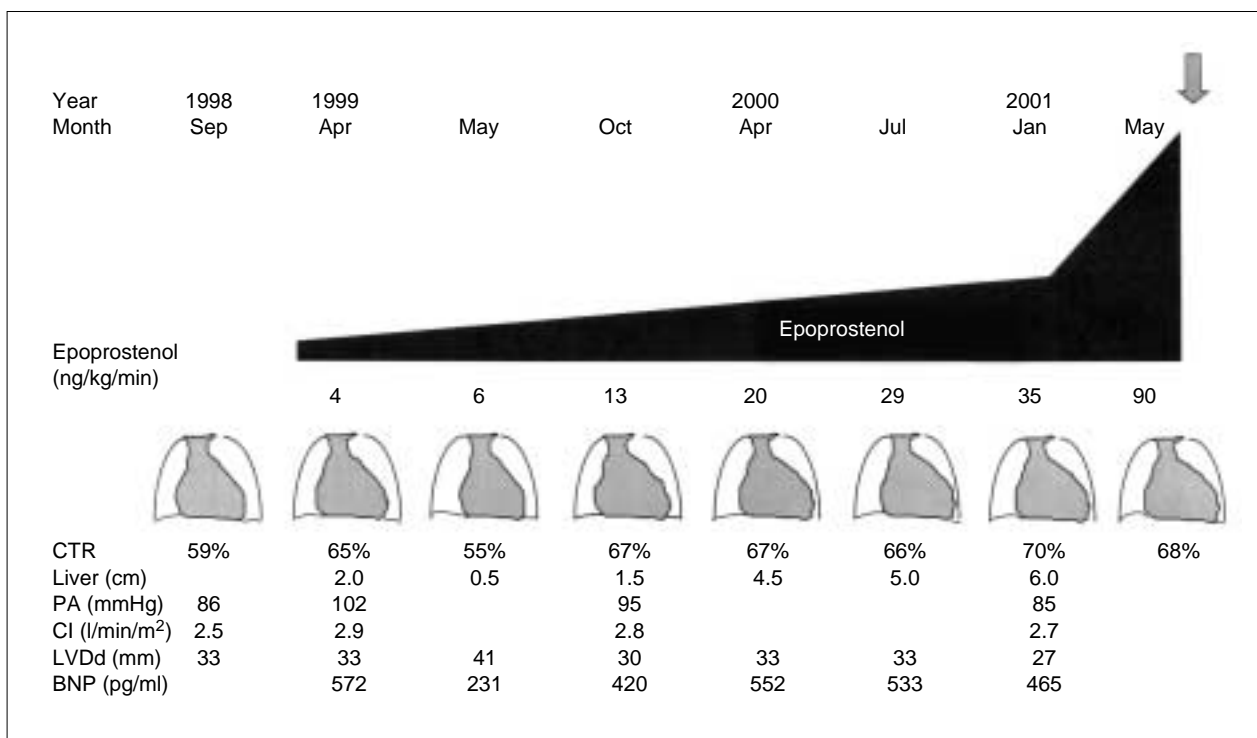


Fig. 2 Clinical course of case 1.

Arrow: rt. living-donor lobar lung transplantation was performed.

CTR: cardiothoracic ratio, liver: size of the liver in right hypochondrium, PA: pulmonary artery pressure, CI: cardiac index, LVDd: left ventricular end-diastolic dimension, BNP: brain natriuretic peptide

2. 症例 2

1) 症例

14歳女児。家族歴に特記事項なし。1998年12月(9歳), 持久走が極端に遅くなった。1999年4月(10歳), 階段を上る際に息切れを自覚するようになった。2000年2月(11歳), 下肢の浮腫と食思不振がみられ近医入院。胸部X線上心拡大あり, 他院紹介入院後, PPHの診断で当科紹介入院。

2) 入院時現症

身長141cm, 体重35kg, 血圧106/74mmHg。心音はII音肺動脈成分の亢進と, 心尖部に収縮期心雑音II度を認めた。右季肋下に肝を2.0cm触知し, 両下肢に浮腫を認めた。

3) 入院時検査

胸部X線上著明な心拡大(CTR: 63% (Fig. 3A)), 心電図上右室肥大を認めた。心エコー検査で左室腔の狭小化(LVDd: 23mm, 56% normal), 右房右室の拡大, 肺高血圧を認めた。心臓カテーテル検査で右室圧の高値(収縮期/拡張末期126/14mmHg)を確認し, 心拍出量低下(cardiac index: 2.0 l/min/m²)を認めた。

4) 移植までの経過 (Fig. 4)

入院時より酸素投与, furosemide, spironolactone, warfarin投与を開始した。心臓カテーテル検査後にepoprostenolを4ng/kg/minで開始し, 2週ごとに1ng/kg/minの増量で加療した。全身状態は速やかに改善し, 胸部X線像もCTR 63%から55%へ減少した。肝腫大も2.0cmから0.5cmへ縮小, LVDdも23mmから34mmへ改善し, BNPは1,350pg/mlから138pg/mlへと改善した。2000年7月には退院し外来加療となり, 9月から通学も可能となった。しかしepoprostenol開始1年頃から心拡大, 肝腫大, LVDd, BNPは次第に悪化し, epoprostenol増量にても十分な改善を認めず, 全身状態は次第に悪化した。2001年3月, 肺移植待機登録を行った。2001年5月からepoprostenolを1ng/kg/週の積極的な増量を行ったが, 改善はみられなかった。epoprostenolにても症状進行がコントロールできないこと, 脳死ドナーからの移植は待機期間が長期になると予想されること, 両親からの提供肺が本人の推定肺活量の74%であり, 十分な移植効果が期待されること, 以上の理由から, 2002年6月(13歳), epoprostenol開始28カ月後(悪化傾向出現後16カ月後), 両親からの両側生体肺葉移植を行った。

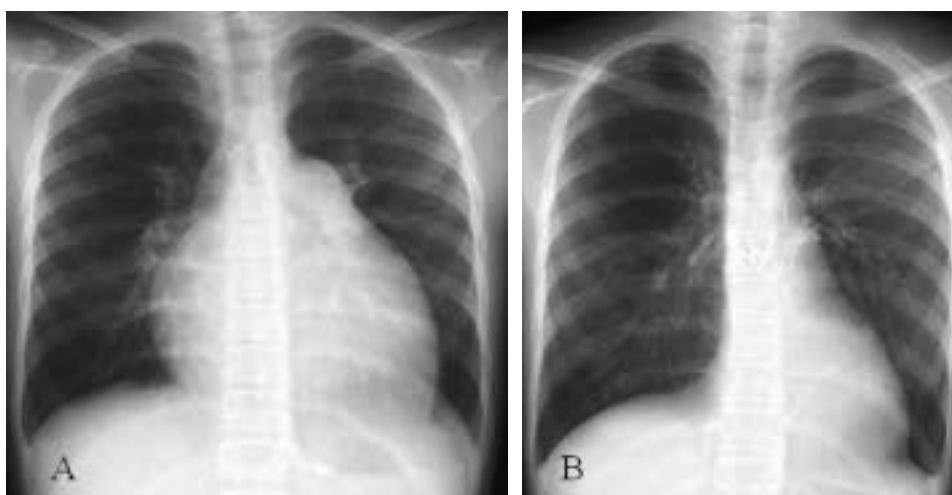


Fig. 3 Chest X-ray of case 2 at admission and after transplantation.
A At admission.
B After transplantation.

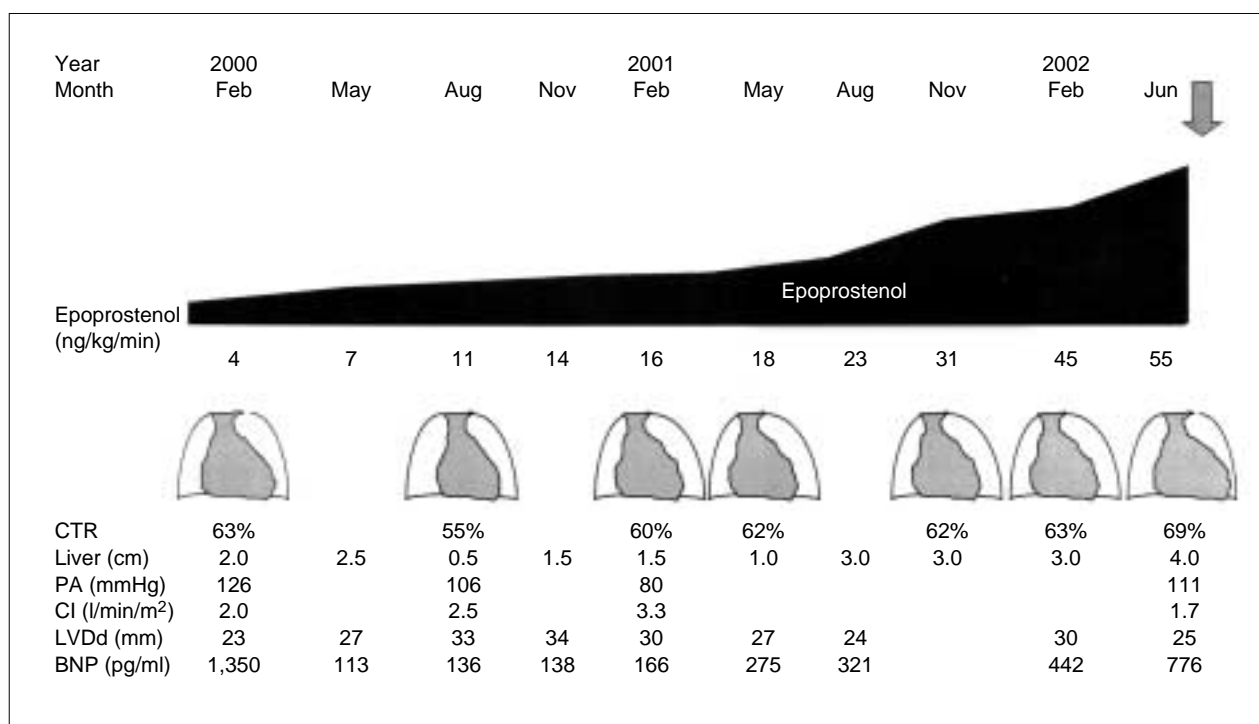


Fig. 4 Clinical course of case 2.

Arrow: bilateral living-donor lobar lung transplantation was performed.

CTR: cardiothoracic ratio, liver: size of the liver in right hypochondrium, PA: pulmonary artery pressure, CI: cardiac index, LVDd: left ventricular end-diastolic dimension, BNP: brain natriuretic peptide

摘出肺の組織所見はHeath-Edwards分類のVI度だった。移植後は、拒絶反応のコントロールに困難を来したが、免疫抑制剤としてpredonisolone, mycophenolate mofetil, tacrolimus, muromonab-CD 3等を使用しコント

ロールが可能だった。心拡大は速やかに改善した(Fig. 3B)。移植1年後の心臓カテーテル検査では、主肺動脈圧(収縮期/拡張期)は17/12mmHgと著明に改善していた。移植後1年6カ月後の肺活量は1.84(72.4%)と良

好である。現在、体育は軽い運動のみの参加しか行っていないが、他の学校生活は普通に行っている。

考 案

PPHの予後はきわめて不良である。beraprostを含む血管拡張薬、カルシウム拮抗薬、nitric oxide吸入などによる治療が行われてきたが、その効果は十分とはいえなかった⁵⁻⁹⁾。epoprostenolは細胞内cAMPを増加させることにより強力な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有し^{9, 10)}、PPHの3年生存率を48%から63%へ改善させた報告もあるようにその予後を著明に改善している²⁾。しかし今回の2例における効果は一時的であり、epoprostenolにより2症例ともCTRの一時的な改善を見たが、症例1は6カ月後、症例2は1年後より悪化がみられ、悪化傾向出現後はepoprostenol増量にもかかわらず改善困難だった。肝腫大やLVDdも同様で、悪化傾向出現後はepoprostenol増量での改善は十分ではなかった。以上の検査値の経過からPPH症例の状態把握の指標としてCTR、肝腫大、LVDdは有用と思われた。

今回の2例におけるepoprostenolの効果は不十分であったが、そのような場合は他の治療の検討も必要である。近年sildenafilのPPH治療における有用性が報告されており¹¹⁾、epoprostenolとの併用での有用性も報告されている¹²⁾。またbosentanのPPHにおける有用性の報告もみられる¹³⁾。これらの薬剤はepoprostenolで改善しない場合に今後検討されるべき治療と考えられる。

今回の2例においては、全身状態の悪化傾向出現後16～19カ月と短期間のうちに生体肺葉移植が施行されている。肺移植は種々の治療で改善しないIPPH症例における最終的な治療となる。しかしその予後は、1年生存率65%、3年生存率55%、5年生存率44%との報告もあり、必ずしも良好とはいえない⁹⁾。一般的に、肺移植の対象疾患、適応基準は、肺・心肺移植関連学会協議会¹⁴⁾によれば、PPH、特発性間質性肺炎、肺気腫、気管支拡張症、肺サルコイドーシス等で、I. 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ほかにない、II. 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等となっている。また脳死肺移植のドナーの年齢は15歳以上であり、ドナーの予測肺活量がレシピエントの80～110%である必要があることを考えると、日本においては小児がレシピエントとなることはあまり現実的とは言えない。そこで、治療に反応しないIPPH小児例では生体肺葉移植の検討が必要である。

生体肺葉移植の適応基準も、脳死肺移植と同じであるが、移植される肺はレシピエントの予測肺活量の50

%以上であることが必要である¹⁵⁾。今回の2症例は、前述のI, IIを満たし、移植される肺は症例1で52%、症例2で74%と、50%を超えていた。生体肺葉移植は血液型一致の家族からの提供であるため移植までの待機期間が短く、1年生存率も75%と脳死肺移植とほぼ同等である¹⁶⁾。また特筆すべきこととして、小児の生体肺葉移植は慢性拒絶反応が少なく術後呼吸機能も良好で、1年生存率85%、2年生存率も77%と高率であることが挙げられる¹⁷⁾。

日本における生体肺葉移植は1998年から行われており、良好な成績が報告されている¹⁵⁾。実際に日本で行われた生体肺葉移植は2003年12月までで34例あり、その中で15歳未満の例は6例であった。さらにその中の5例はPPH例であり、経過がまだ最長18カ月と短いものの、いずれも生存している。この結果からは生体肺葉移植が小児の肺移植において検討すべき治療法であるという事実が確立されつつあるものと思われる。ただ、本治療の最も大きな問題点は、家族が肺を提供するという大きな犠牲を払うことで成り立つ治療である点である。また肺の一部の提供であるため移植される肺の容量が脳死肺移植と比べて小さく、レシピエントの体格が大きい場合には移植が困難となる。しかし、レシピエントが小児の場合は両親等からの移植が可能であり、脳死ドナーの可能性の少ない現状では、今後も検討される症例は増加していくものと考えられる。

結 語

EpoprostenolはPPHの予後を著明に改善しているが、その投与直後は全身状態が著明に改善したものの、その効果が一時的であった2例を経験した。全身状態の悪化傾向出現後はepoprostenol増量でも改善は困難であり、悪化傾向出現後16～19カ月で生体肺葉移植が施行された。epoprostenolの効果が不十分な小児PPHは移植への対応を念頭に置いた管理が必要であり、状態把握に有用なCTR、肝腫大、LVDd等の悪化傾向がみられた場合は対応を急ぐ必要があるものと考えられた。

【参考文献】

- 1) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al: Survival in patient with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349
- 2) McLaughlin VV, Shillington A, Rich S: Survival in primary pulmonary hypertension: The impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-1482
- 3) Takahashi T, Sakuma M, Ikeda J, et al: Effects and problems of continuous infusion of epoprostenol for patients with pri-

- mary pulmonary hypertension. *Intern Med* 2002; 41: 784–788
- 4 Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al: Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780–788
- 5 Saji T, Ozawa Y, Ishikita T, et al: Short-term hemodynamic effect of a new oral PGI₂ analogue, beraprost, in primary and secondary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 78: 244–247
- 6 Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, et al: Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1188–1192
- 7 Rich S, Kaufmann E, Levy PS: The effect of high doses calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76–81
- 8 Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, et al: Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1173–1174
- 9 Sitbon O, Humbert M, Simonneau G: Primary pulmonary hypertension: Current therapy. *Prog in Cardiovasc Dis* 2002; 45: 115–128
- 10 Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–302
- 11 Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al: Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2066–2069
- 12 Stiebellehner L, Petkov V, Vonvank K, et al: Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003; 123: 1293–1295
- 13 Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, et al: Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: A 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 124: 247–254
- 14 肺移植登録のお知らせ . 日胸外会誌 1998 ; 46 : 巻頭 .
- 15 Date H, Aoe M, Nagahiro I, et al: Living-donor lobar lung transplantation for various lung diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:476–481
- 16 Starnes VA, Barr ML, Schenkel FA, et al: Experience with living-donor lobar transplantation for indications other than cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 917–921
- 17 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: 2279–2283