

呼吸生理からみた肺移植

三好新一郎

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腫瘍・胸部外科学

キーワード: lung transplantation, pulmonary fibrosis, pulmonary emphysema, primary pulmonary hypertension, pulmonary function test

Respiratory physiology in lung transplantation

Shinichiro Miyoshi

Department of Cancer and Thoracic Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

1983年、クーパーを中心とするトロント大学肺移植グループは肺線維症患者に対して右片肺移植を行い、世界で最初の長期生存例を得た¹⁾。その後、術前評価と適応基準、手術手技、肺保存法、周術期管理、拒絶反応の診断と治療、感染症対策など多くの分野で飛躍的な進歩をとげ、現在、肺移植は末期的肺疾患患者の標準的治療法として定着している。国際心肺移植学会の2006年までの統計では、成人に対する脳死肺移植数は24,904例であった²⁾。本邦の肺移植は、1998年岡山大学における生体肺移植の成功³⁾、2000年大阪大学⁴⁾と東北大学⁵⁾の脳死肺移植の成功に始まる。2008年末までの統計では脳死肺移植が53例、生体肺移植が77例行われていた⁶⁾。

著者は1987年トロント大学に留学以来、呼吸生理学的アプローチにより肺移植に携わってきた。そこで、

肺移植適応疾患として代表的な拘束性障害を有する肺線維症、閉塞性障害を有する肺気腫、肺血管病変を有する原発性肺高血圧症について、おもに呼吸生理の面からこれまでの知見をレビューした。

肺線維症

クーパーらは片肺移植に末期的肺線維症患者を選んだ。肺線維症、特に usual interstitial pneumonia は慢性で進行性の間質性肺炎で、ステロイド治療に抵抗性であることから致命的となる。現在でも片肺移植が適応される代表的肺疾患である。

International Guidelines⁷⁾によれば、肺活量 (VC) が予測値の60~70%以下、一酸化炭素拡散能 (DLCO) が50~60%以下であれば機能的に肺移植の適応とされている。Mogulkoc ら⁸⁾は2年生存するかどうかを予測するパラメーターとして%DLCO 39%がその分岐点になったと報告している。片肺移植が行われた肺線維症患者の肺機能を表1に示した⁹⁻¹¹⁾。移植直前のデータのためか、VCは29~43%、DLCOは29~36%でガイドラインより低い値を示している。Thabut ら¹²⁾は28人の肺線維症肺移植患者の room air の血液ガスデータ

平成21年9月受理

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7262 FAX: 086-235-7268

E-mail: smiyoshi@md.okayama-u.ac.jp

◆ プロフィール ◆



1977年 大阪大学医学部卒業
 1986年 大阪大学医学部助手 (第一外科)
 1987年 トロント大学留学
 1988年 ワシントン大学留学
 1991年 大阪大学医学部講師 (第一外科)
 1991年 和歌山県立医科大学助教授 (第一外科)
 1997年 大阪大学医学部助教授 (第一外科)
 2001年 獨協医科大学 教授 (胸部外科)
 2009年 岡山大学医歯薬学総合研究科腫瘍・胸部外科 教授

臨床・研究領域

呼吸器外科、特に肺癌、縦隔腫瘍の外科治療、肺移植
 肺切除における機能的手術適応、肺移植の呼吸生理学、肺保存など

表1 肺線維症患者の片肺移植前後の肺機能データ

Authors	Year	No.	FVC (%)		FEV ₁ (%)		DLCO (%)	
			Before	After	Before	After	Before	After
Grossman ⁹⁾	1990	9	43±9	69±10	50±9	79±15	36±9	62±16
Miyoshi ¹⁰⁾	1999	15	29±11	65±9				
Haider ¹¹⁾	2002	25	42	74	46	80	29	48

FVC : forced vital capacity ; FEV₁ : forced expiratory volume in 1 second ; DLCO : diffusing capacity of mono-carbon oxide

は PaO₂ が44mmHg (38~51mmHg), PaCO₂ が45mmHg (41~55mmHg) であったと報告している。さらに、右心カテーテル検査での肺動脈圧は、収縮期、拡張期、平均がそれぞれ41mmHg (36~55mmHg), 20mmHg (15~25mmHg), 28mmHg (25~35mmHg), 心拍出量 (Cardiac Index) は3.2L/min/m² (2.8~3.7L/min/m²) であった。平均肺動脈圧が40mmHg以上は片肺移植の適応ではないと述べている。また、Whelan らも¹³⁾ 術前の平均肺動脈圧は片肺移植後90日死亡の有意な予測因子であり、術前平均肺動脈圧が35mmHgになると90日死亡率が1.5倍になると報告している。

クーパーらが片肺移植に肺線維症を選んだ理由の一つは生理学的観点からであった。すなわち、肺線維症においては、肺胞系はコンプライアンスが低下し、肺血管抵抗は上昇していることから、片肺移植を行ったとき換気も血流も移植肺に多く分布し、換気血流の不均等が起りにくいと考えたからと述べている¹⁾。実際、我々の症例でも術後1ヶ月目の移植肺：残存肺の血流シンチは78：22、換気シンチは70：30であった。

片肺移植後の肺機能を表1⁹⁻¹¹⁾に示した。術後肺機能は著明に改善するものの、病的肺が残っていることから軽度の拘束性障害、拡散障害を呈している。6分間歩行試験では移植後3~6ヶ月の間に著明に改善し、その後安定する⁹⁾。我々は、肺移植後の患者を対象として自転車エルゴメーターを用いて運動負荷試験を行った。その結果、肺線維症患者の片肺移植後においては、術後 VC と最大酸素摂取量 (VO₂max) の間に有意の相関を認めた (図1)¹⁴⁾。したがって、術後十分な機能回復を得るためには、できるだけ術後肺活量が大きくなるようなドナー選択が必要となると思われた。

肺 気 腫

クーパーらは、肺気腫に対する片肺移植は禁忌と考えていた¹⁾。すなわち、気腫肺はコンプライアンスが

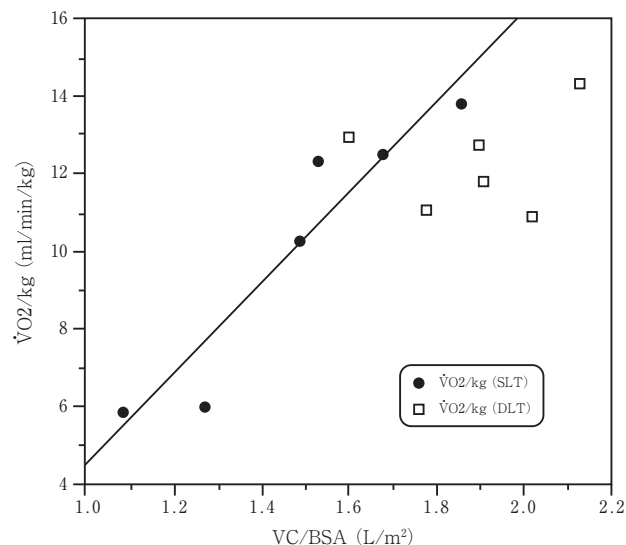


図1 肺活量 (VC) と最大酸素摂取量 (VO₂max) の関係¹⁴⁾ 片肺移植 (SLT) においては VC と VO₂max の間に有意の相関を認めた。

高いため移植後空気は残存気腫肺に多く流入する。そこで空気がトラップされて過膨張となる。このため、縦隔が対側にシフトして移植肺は圧迫され換気不全となる。一方、血流は移植肺に多く流入するため換気血流の不均等が生じ呼吸不全となると考えた¹⁵⁾。この問題を解決するために肺気腫を対象として両肺移植が開発された¹⁶⁾。肺気腫に対する両肺移植術前術後の肺機能データを表2に示した¹⁴⁾。術前の肺機能は高度の閉塞性肺機能障害、過膨張、拡散障害を呈していた。両肺移植後はほぼ正常に復した。一方、Mal らは肺気腫に対して片肺移植を試みたところ、閉塞性肺機能障害は残存したものの術後の状態は良好で血液ガスも改善し換気血流の不均等は発生しなかった¹⁷⁾。Levine ら¹⁸⁾も移植後の中期的肺機能を報告しており、その一部を表3に示した。肺機能は術後3ヶ月には著明に改善し、その後はほぼプラトーに推移している。また、換気および血流シンチともに移植肺に80%以上の分布が見ら

表2 肺気腫患者の両肺移植前後の肺機能データ¹⁴⁾

	Before	After
VC	2.0±0.6 (56±26)	3.3±0.3 (91±10)
L (%)		
FEV ₁	0.5±0.2 (18± 8)	2.9±0.4 (92± 8)
L (%)		
TLC	7.2±0.5 (139±19)	4.8±0.4 (94±16)
L (%)		
DLCO	5.1±1.3 (23± 9)	19.0±2.4 (90±22)
ml/minute/mmHg (%)		

VC : vital capacity ; FEV₁ : forced expiratory volume in 1 second
 TLC : total lung capacity ; DLCO : diffusing capacity of mono-carbon oxide

表3 肺気腫に対する片肺移植前後の肺機能と換気血流シンチ¹⁸⁾

Months	Before	After			
		3	6	12	24
Subjects (n)	22	22	22	22	10
FEV ₁ , L	0.49±0.13	1.71±0.43	1.75±0.39	1.58±0.52	1.45±0.53
% pred	16±4	57±12	60±12	54±18	52±19
FVC, L	1.68±0.54	2.29±0.59	2.41±0.54	2.40±0.56	2.40±0.61
% pred	43±11	58±11	62±11	62±16	66±17
Subjects (n)	15	20	18	17	8
TLC, L	7.31±1.43	6.39±1.35	6.53±1.46	6.19±1.52	6.13±0.82
% pred	132±29	109±19	106±20	107±20	115±16
DLCO	5.8±2.6	14.6±6.1	16.1±4.8	16.3±4.6	15.7±2.9
% pred	26±13	62±23	69±20	70±19	75±15
Subjects (n)	21	22	19	17	10
V (% to SLT)	51±10	84±9	85±11	84±11	81±11
Q (% to SLT)	50±8	81±10	81±8	80±9	82±7

FEV₁ : forced expiratory capacity ; FVC : forced vital capacity
 TLC : total lung capacity ; DLCO : diffusing capacity ; V : ventilation
 Q : perfusion ; SLT single lung transplantation

れる。術後6ヶ月における運動負荷試験では最大酸素摂取量は正常値の43±13%であり24ヶ月まで維持された。

原発性肺高血圧症

原発性肺高血圧症 (PPH) は著明な肺血管抵抗の上昇と心機能低下のため、初期においては心肺同時移植が適応された。片肺移植では心拍出量のほとんどすべてを受け入れるだけの肺血管床がなく、心機能の改善も得られないと判断された¹⁹⁾ためである。しかし、動物実験および肺高血圧症を合併する肺線維症や肺気腫に対する片肺移植の臨床経験から、PPH に対する片肺移植も可能ではないかと考えられるようになり、

Levine ら²⁰⁾は最初の3成功例を報告した。Pasque ら²¹⁾は後に PPH に対する片肺移植前と3ヶ月後の血行動態 (表4)、換気血流シンチ (表5) の結果を報告している。それによると肺動脈圧、肺血管抵抗、中心静脈圧は有意に低下し、心拍出量、右室駆出率は正常化していた。また血流シンチでは移植肺に89.7±7%が分布し、換気シンチは移植肺と PPH 肺にほぼ同程度に分布していた。この程度の換気血流不均等では肺水腫や低酸素血症は発生しなかった。

しかし、Levine ら²²⁾は PPH に片肺移植を行なった2人のレシピエントに拒絶反応が発症した時、高度の換気血流の不均等が発生したことを報告した。すなわち、移植肺の血流シンチは84から70%、91から81%と

軽度の低下が見られたのに対して、換気シンチは55%から26%、48%から38%へと低下した。元来、換気シンチの分布では移植肺と PPH 肺にあまり差がなかったため、移植肺の換気の低下は高度の換気不均等をもたらした。この結果、重篤な呼吸困難、低酸素血症が発生した。このように、PPH に対する片肺移植は最適の術式ではないことが指摘された。

Chapelier ら²³⁾は PPH に対する心肺同時移植と両肺移植術の成績を報告している。両肺移植術前後の血

表4 肺高血圧症に対する片肺移植前後の循環動態²¹⁾

	Before	After
PA systolic	92±18	29±6
PA diastolic	41±6	13±8
PA mean	64±18	18±5
CVP	10±6	1±2
Cardiac index	2.54±0.98	3.54±0.70
RVEF	22±15	51±11
PVRI	1,924±663	233±73

All pressures are shown as mmHg, cardiac index in l/minute/m², right ventricular ejection fraction (RVEF) are shown as percentages, and pulmonary vascular resistance index (PVRI) as dyne/second/cm⁻⁹. PA : pulmonary arterial ; CVP : central venous pressure.

表5 肺高血圧症に対する片肺移植前後の換気血流シンチ²¹⁾

Ventilation scan	Before	After
Transplanted side	56±6%	49±8%
Opposite side	44±6%	51±8%
Perfusion scan	Before	After
Transplanted side	56±6%	89±7%
Opposite side	44±7%	11±7%

Values are shown as mean±SD.

行動態を表6に示した。血行動態は両肺移植後すべて正常化しており、両肺移植術は心肺同時移植と同等に有効であったと述べている。Pittsburgh グループ²⁴⁾は27例の PPH 症例に片肺移植(7例)、両肺移植(12例)心肺同時移植(8例)を行なった。術後の肺動脈圧は3術式ともに下がったものの、片肺移植群が有意に高い肺動脈圧に留まった。心拍出量は両肺移植群と心肺同時移植群のみ有意に改善した。さらに、片肺移植群は移植臓器に関連した死亡率が高く、術後1年のNYHA (New York Heart Association Functional Class) は低かった。以上より、PPH に対する術式として両肺移植を推奨している。

肺移植におけるサイズマッチング

レシピエントとドナーのサイズマッチングは術中、術後において重要な問題となる。レシピエントの胸腔の大きさに比べてドナー肺が大きすぎると閉胸が困難になることがある。一方、小さすぎると死腔が発生、機能的にも不利となり術後の肺水腫や臓器不全につながる。また、遠隔期においては performance status に影響する。

マッチングの方法としてレシピエントとドナーの胸部 Xp で肺尖部から横隔膜までの距離と最大横径を測定し、これらを合わせる方法がとられていた。この方法は本来 PPH に対して採用されていた方法であった。肺線維症、PPH、肺気腫の術前の胸部 Xp を図2 A-Cに示した。気道系に異常のない PPH の胸郭の大きさは正常であり前述のマッチングの方法は有効であったが、肺線維症の胸郭の大きさは拘束性障害のため小さく、肺気腫の胸郭は閉塞性障害、過膨張のため大きくなっている。このレシピエントの異常胸郭の大き

表6 肺高血圧症に対する両肺移植後の循環動態²³⁾

Parameters	Before	Day 0	Day 2	After 6 months
RAP	10±3	4±2	7±4	3±1
PAP	60±8	20±5	19±5	13±4
PCWP	6±1	11±6	14±4	6±2
CI	2±0.3	3.8±1.2	3.5±0.7	3±0.6
SAP	73±10	76±7	78±8	91±16
PVR	27±3	3±2	2±1.3	2.4±2

RAP : mean right atrial pressure (mmHg) ; PAP : mean pulmonary arterial pressure (mmHg) ; PCWP : pulmonary capillary wedge pressure (mmHg) ; CI : cardiac index (L/minute per square meter) ; SAP : mean systemic arterial pressure (mmHg) ; PVR : pulmonary vascular resistance (Wood units).

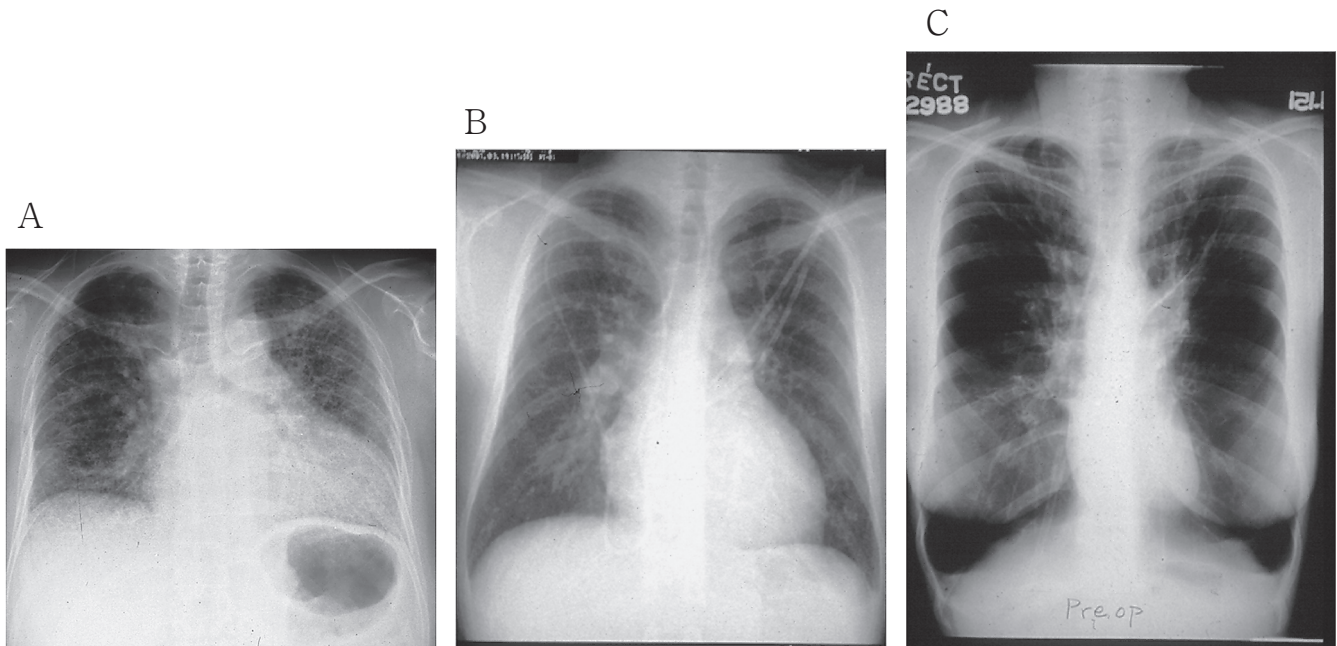


図2 術前の胸部 Xp

A：肺線維症； B：原発性肺高血圧症； C：肺気腫

さにドナーを合わせると、肺線維症では小さいドナーを、肺気腫では大きなドナーを選択することになる²⁵⁾。病的肺を摘出すると胸郭の大きさはほぼ正常の大きさに戻ることから、レシピエントとドナーの正常胸郭の大きさを合わせる方が正確なマッチングとなる。

正常胸郭の大きさを予測する最適な方法は予測式から求められる正常最大肺容量 (pred-TLC：predicted total lung capacity) を用いることと思われる。しかし、正常 pred-TLC は加齢とともに大きくなることから、我々は単に大きさのみならず機能的容量をも意味する予測肺活量 (pred-VC：predicted vital capacity) を推奨している。我が国におけるドナーの選択基準はドナーの pred-VC がレシピエントの80~140%と定められている。

おわりに

呼吸生理の面から肺移植についてレビューした。肺移植を安全に行うためには手術のテクニックのみならず、その呼吸生理を理解することが基本である。肺移植の創世記には盛んに議論された内容であるが、改めてその重要性を強調したい。

文 献

- 1) Toronto Lung Transplant Group：Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Eng J Med* (1986) 314, 1140-1145.
- 2) <http://www.jhltonline.org>
- 3) Date H, Yamashita M, Nagahiro I, Aoe M, Andou A, Shimizu N：Living-donor lobar lung transplantation for primary ciliary dyskinesia. *Ann Thorac Surg* (2001) 71, 2008-2009.
- 4) Miyoshi S, Minami M, Ohta M, Okumura M, Takeda S, Matsuda H：Single lung transplantation from a brain-dead donor for a patient with idiopathic pulmonary fibrosis. A breakthrough after new legislation in Japan. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* (2001) 49, 398-403.
- 5) 藤村重文, 近藤 丘：わが国で再開された肺移植, 胸部外科 (2000) 53, 986-991.
- 6) 田川 努：我が国における肺移植の現状－肺および心臓移植研究会 6th Japanese Registry Report－, 移植 (2009) 44, 267.
- 7) The American Society for Transplant Physicians, American Thoracic Society, European Respiratory Society, International Society for Heart and Lung Transplantation：International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med* (1998) 158, 335-339.
- 8) Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ：Greater Manchester Pulmonary Fibrosis Consortium：Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* (2001) 164, 103-108.
- 9) Grossman RF, Frost A, Zamel N, Patterson GA, Cooper

- JD, Myron PR, Dear CL, Maurer J. : The Toronto Lung Transplant Group : Results of single-lung transplantation for bilateral pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* (1990) 322, 727-733.
- 10) Miyoshi S, Demertzis S, Eckstein F, Hohlfeld J, Schaefers HJ : Chest size matching in single and double lung transplantation. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* (1999) 47, 163-170.
 - 11) Haider Y, Yonan N, Mogulkoc N, Carroll KB, Eagan JJ : Bronchiolitis obliterans syndrome in single lung transplant recipients—Patients with emphysema versus patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant* (2002) 21, 327-333.
 - 12) Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugière O, Marrash-Chahla R, Lesèche G, Fournier M : Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2003) 126, 469-475.
 - 13) Whelan TP, Dunitz JM, Kelly RF, Edwards LB, Herrington CS, Hertz MI, Dahlberg PS : Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant* (2005) 24, 1269-1274.
 - 14) Miyoshi S, Trulock EP, Schaefers HJ, Hsieh CM, Patterson GA, Cooper JD : Cardiopulmonary exercise testing after single and double lung transplantation. *Chest* (1990) 97, 1130-1136.
 - 15) Kaiser LR, Cooper JD, Trulock EP, Pasque MK, Triantafillou A, Haydock D : The Washington University Lung Transplant Group : The evolution of single lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1991) 102, 333-341.
 - 16) Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, Weisel RD, Pearson FG, Waters PF, Todd TR, Scully H, Goldberg M, Ginsberg RJ : Technique of successful clinical double lung transplantation. *Ann Thorac Surg* (1988) 45, 626-633.
 - 17) Mal H, Andreassian B, Pamela F, Duchatelle JP, Rondeau E, Dubois F, Baldeyrou P, Kitzis M, Sleiman C, Pariente R : Unilateral lung transplantation in end-stage pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* (1989) 140, 797-802.
 - 18) Levine SM, Anzueto A, Peters JI, Cronin T, Sako EY, Jenkinson SG, Bryan CL : Medium term functional results of single-lung transplantation for endstage obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* (1994) 150, 398-402.
 - 19) Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE : Heart-lung transplantation : successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Eng J Med* (1982) 306, 557-564.
 - 20) Levine SM, Gibbons WJ, Bryan CL, Walling AD, Brown RW, Bailey SR, Cronin T, Calhoon JP, Trinkle JK, Jenkinson SG : Single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *Chest* (1990) 98, 1107-1115.
 - 21) Pasque MK, Trulock EP, Kaiser LR, Cooper JD : Single-lung transplantation for pulmonary hypertension. Three-month hemodynamic follow-up. *Circulation* (1991) 84, 2275-2279.
 - 22) Levine SM, Jenkinson SG, Bryan CL, Anzueto A, Zamora CA, Gibbons WJ, Calhoon JH, Trinkle JK : Ventilation-perfusion inequalities during graft rejection in patients undergoing single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *Chest* (1992) 101, 401-405.
 - 23) Chapelier A, Vouhé P, Macchiarini P, Lenot B, Cerrina J, Le Roy Ladurie F, Parquin F, Hervé P, Brenot F, Lafont D, Simonneau G, Darteville P : Comparative outcome of heart-lung and lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1993) 106, 299-307.
 - 24) Bando K, Armitage JM, Paradis IL, Keenan RJ, Hardesty RL, Konishi H, Komatsu K, Stein KL, Shah AN, Bahnson HT, Griffith BP : Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1994) 108, 1056-1065.
 - 25) Miyoshi S, Schaefers HJ, Trulock EP, Yamazaki F, Schreinemakers H, Patterson GA, Cooper J : Donor selection for single and double lung transplantation. Chest size matching and other factors influencing posttransplantation vital capacity. *Chest* (1990) 98, 308-313.