

話 題

心 肺 合 併 移 植 の 臨 床

岡 本 好 史

1967年 Barnard が初めて人間への心移植に成功して以来、全世界の症例の半数以上—1984年9月までに315例—を手がけている Stanford University Medical Center の Shumway 一門は、心移植の適応を厳格にするとともに、移植に伴う免疫抑制法に一応の基準を見い出した。ことに免疫抑制剤に cyclosporin-A を併用するようになった1980年以降の成績は、1年生存率は80%に達し、これら移植の対象となった重症心疾患を考えると、今や心移植は治療手段として不動のものとなったといえる。1981年には、心移植のみでは治療不可能な肺高血圧症を伴う心疾患を対象に、心肺合併移植臨床例に手を広げ、17症例に実施して12例が生存・社会復帰したという画期的な業績をあげた。

心肺合併移植の手技の開発にはいくつもの難関があった。まだ体外循環法、低体温法が確立されていない1940年代に、Demikov らは工夫を重ね、recipient の生命を維持しながら置換を行って5日間の生存犬を得た。1950年代 Neptune らは低体温、循環遮断法を、Webb, Howard らは体外循環法を用いたが長期生存犬をうることができなかった。彼等は心肺合併移植後に自発呼吸がみられなかったことより、この術式を、心と一側肺の合併移植に限定して行うべきであるとした。1961年 Lower らは6日間の生存犬を得て、肺の denervation が呼吸抑制をもたらすことに注目した。Grinnan らも10日間の生存犬を得た。

以上一連の実験より、心肺合併移植は手技的に容易となったが、術後呼吸障害をきたすため長期生存は不可能であるとされた。また、Haglin らは両側肺の denervation で、犬は長期生存しないと、Nakae らは、肺神経支配に動物の種による差が存在することを指摘し、猿では正常近い呼吸様式を維持することができると報告した。一方、仲田らは肺移植の実験で、生存し難い理由に、denervation よりもむしろ術後管理の不手際か、吻合部の狭窄あるいは閉塞による肺不全が多かったという。

1980年 Reitz らは猿で cyclosporin-A を用い始めて長期生存に成功した。そのうちの2匹は5年近く経た今日でも生存しているという。1981年3月 Stanford では心肺合併移植の臨床が実施された。

心肺合併移植の適応となる recipient には、心肺共に障害を持つもの、例えば Eisenmenger 症候群、原発性肺高血圧症、および肺不全疾患がある。

Shumway らの17例をみると、10例は Eisenmenger 症候群を含む先天性心疾患で7例は原発性肺高血圧症であった。Donor は35才以下が好ましい。脳死には、肺水腫、胸部打撲を伴うことが

YOSHIFUMI OKAMOTO: Combined Heart and Lung Transplantation.

Associate Professor of Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606.

Key words: Heart-lung transplantation, Cyclosporin-A, Rejection, Denervation

策引語: 心肺合併移植, サイクロスポリンA, 拒絶反応, 神経系切除.

多く、また長期間の呼吸器の使用は肺感染を合併してくる。心肺合併移植を成功に導くためには、肺をいかに正常近い状態で入手するかにかかっている。Donor 肺の条件として、呼吸器感染がなく、もち論胸部X線上肺野に異常所見を認めてはならない。40% O₂ 吸入で PaO₂ 90 mmHg 以上、換気諸量が正常で compliance が良好、peak inspiratory pressure が 30 mmHg 以下でなければならない。つまり Donor となるべき肺には、喀痰排出を充分に行わせ、過剰輸液に注意し、高濃度 O₂ 吸入をさせ、人工呼吸中 PEEP に間歇的“sighing”を加え、無気肺を防止する等の細心の配慮が必要である。心臓は4時間の保存が可能であるが、肺はいまだ2時間以上の完全保存は不可能であり、このことも Donor 入手を一層困難にしている。

他の臓器移植と同様、心肺合併移植も免疫抑制剤により支えられているが、Shumway らの方法を記述してみよう。

cyclosporin-A は経口で1日量 18 mg/kg で術前より投与し、術後2週間から 2~4 mg/kg ずつ減量し 8~10 mg/kg/日を維持量とする。手術直後に methylprednisolone 500 mg、その後 125 mg を8時間毎に3回静注する。さらに手術直後の3日間は rabbit anti-thymocyte globulin (RATG) を筋注、2週間までは azathioprine 1.5 mg/kg/日を経口投与する。2週後より prednisone を 0.2 mg/kg/日経口投与とする。rejection は週1回の経静脈的心筋内膜生検法で判定する。rejection 反応が診断された場合、1ヶ月以内であれば methylprednisolone 1g/日を3日間静注する。効果がなければ RATG で治療する。1ヶ月以降に出現した場合経口ステロイドの増量のみでよい rejection 反応はほぼ60日で峠を越すと考えられている。移植数日後から3週間に、肺水腫状態が出現することがあるが“reimplantation response”と呼ばれ、利尿剤によく反応する。

心肺合併移植直後より肺は denervation の状態となり呼吸調節の様式は変るはずである。移植心でも自律神経の再生がみられず、移植肺も知覚性の有髄神経線維および終末は完全に変性し再生はみられない等の報告があり、移植臓器への神経再生はないとされている。気管支を刺激しても、咳嗽反射は発来しないが、移植肺には纖毛運動は十分に存在し、喀痰が気管吻合部を越えて気管に出てくれば咳嗽反射がおこり、喀痰排出が行われることになる。呼吸における反射機構すなわち咳嗽反射をはじめ、Hering-Breuer 反射の消失は、生命維持には不都合はないといえる。

心肺合併移植は、新しい治療手段としての基盤を固めつつあり、また肺移植の将来にも光明をあたえたが、恐らくは新しい免疫抑制剤の使用が鍵となったと思われる。しかし cyclosporin-A は、肝・腎に対し毒性が強く、recipient には bilirubin 値 3.5 mg/dl 以下、creatinine clearance 50 mg/分以上でなければならないという制限が設けられている。

また腎移植と異なり、機能が停止した場合に人工的に生命を長期間にわたり維持する装置がない。またこのような装置がないことは、術前の移植希望患者の十分なプールを作ることが不可能なことを意味している。

臓器移植術そのものに改善を必要とするのはもち論であるが、治療という観点からすれば、人工臓器の開発こそ完全な移植につながるものと考えられる。

文 献

- 1) Jamieson SW, Baldwin J, et al: Combined heart and lung transplantation. *Lancet* **1**: 1130-1132, 1983.
- 2) Reitz BA, Gaudiani VA, et al: Diagnosis and treatment of allograft rejection in heart-lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* **85**: 354-361, 1983.