

新しい生体肺移植術式：両側自己肺温存部分肺移植術

Bilateral native lung-sparing lobar transplantation

杉本誠一郎*, 伊達洋至, 杉本龍士郎, 山根正修, 豊岡伸一, 大藤剛宏,
青江 基, 佐野由文

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：肺移植, 生体肺, 手術手技, 肺機能

緒 言

様々な末期の肺疾患に対して定着した医療となった肺移植だが、欧米でもドナー不足が深刻化しており、登録患者の待機時間と死亡率は上昇の一途を辿っている。その打開策の一つとして両側生体部分肺移植術が南カリフォルニア大学で発達した^{1, 2)}。これは一人目のドナーから右下葉を、二人目のドナーから左下葉を摘出し、それぞれをレシピエントの右肺、左肺として移植する術式である。脳死ドナーからの臓器提供が非常に限られている日本の現状を受けて、岡山大学では1998年に両側生体部分肺移植術を開始した^{3, 4)}。この方法では移植肺が小さいため子供や体格の小さい成人しか適応にならず、体格の大きい患者に行うのは極めて困難となる。実際、我々の施設で両側生体部分肺移植術を受けた38症例中、成人男性は2名のみであり^{3, 4)}、

サイズ不適合のため症例数は減少している。これまで我々は体格の大きい成人に適用できる新しい生体肺移植術式として片側二葉肺移植術を報告してきた^{5, 6)}。これは右肺全摘後にドナー犬の2つのグラフトとも右胸腔に移植するという術式で、左グラフトを上下反転し右上葉として移植し、右グラフトを解剖学的な位置に移植する。この術式は技術的に可能で急性期の良好な呼吸機能を示したが⁵⁾、上下反転して移植したグラフトに高率に血管・気管支合併症を認めた⁶⁾。非解剖学的な位置に移植したグラフトの合併症を予防するため、2つのグラフトを解剖学的な位置に移植する両側自己肺温存部分肺移植術を新たに開発したので報告する⁷⁾。

材料と方法

24頭の雑種成犬(8.5~27.0kg)を使用し、12回の両側自己肺温存部分肺移植術を施行した。平均体重はドナー、レシピエントとも13.9kgであった。

1. ドナー手術

塩酸ケタミン(10mg/kg)と硫酸アトロピン(0.01mg/kg)の筋注でドナーの麻酔を導入し、チオペンタール

平成19年5月受理

*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1

電話：086-235-7265 FAX：086-235-7269

E-mail：sei_nana33sugi@yahoo.co.jp

プロフィール



杉本誠一郎

平成10年、高知医科大学卒、岡山大学第二外科(現腫瘍・胸部外科)入局。平成16年、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学。平成19年、同修了。平成17年より伊達洋至助教授(現教授)の下で大動物を用いた肺移植の研究を始め、実弟の杉本龍士郎医師(現ピッツバーグ大学)と息の合った研究を行った。研究成果は国内の諸学会や国際心肺移植学会での発表後、The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgeryに掲載され、すぐに臨床で応用された。平成19年4月より、アメリカ・セントルイスのワシントン大学胸部外科 Patterson 教授の下でラット・マウスの肺移植モデルを用いた虚血再灌流傷害や移植免疫の研究を行っている。平成18年、岡山大学第二外科・心臓血管外科第14回同門会長賞受賞。

ナトリウム (2.5mg/kg) と臭化ベクロニウム (0.1mg/kg) を静注後に気管内挿管した。人工呼吸器の設定は一回換気量20mL/kg, 換気回数15回/分, PEEP 5 cm H₂O で, 0.5%ハロセンと酸素の吸入で麻酔を維持した。

胸骨正中切開後, 肺靭帯を切離し心膜を開きヘパリンナトリウム (200U/kg) による全身ヘパリン化を行った。上下大静脈を結紮切離し, 肺鬱血防止のために左心耳を切離後, 気管をクランプし灌流をせずに両肺ブロックを摘出し冷生食水で冷却保存した。バクテールで両肺ブロックから右グラフト (右中・下・縦隔葉) と左グラフト (左下葉) を分離した (図1)。

2. レシピエント手術

ドナー同様に麻酔し, 大動脈圧測定と動脈血液ガス分析用に大腿動脈ラインを挿入した。

左側臥位で右第5肋間開胸後, 右上葉を温存し右中・下・縦隔葉を切除した。葉間からの気漏を起こさないように注意し, 上葉枝末梢で肺動脈を結紮切離し,

右中・下・縦隔葉肺静脈を肺門部で結紮切離し, 中間気管支幹を結紮切離した。肺静脈周囲で心膜を開け, クランプ鉗子をつけるのに十分なレシピエント左房の長さを確保するため心房間溝を剥離した。

右グラフト (ドナー右中・下・縦隔葉) を解剖学的位置に移植した (図1)。右上肺静脈を閉塞しないように血管クランプ鉗子をかけ, 静脈吻合に十分なカフを作成し, 6-0プロリンによる外翻マットレス縫合法でドナーとレシピエントの左房カフを吻合した (図2)。気管支吻合は4-0プロリンによる端々吻合を行い, 肺動脈吻合は6-0プロリンによる端々吻合を行った。移植中の温虚血障害を予防するためガーゼやアイススラッシュでグラフトを保護した。再灌流前にメチルプレドニゾン (5 mg/kg) を静注し, 血管クランプ鉗子を除去後に吻合部の気漏や出血を確認した。右閉胸後に右側臥位にし, 左上・中葉を温存し左下葉を切除した後に左グラフト (ドナー左下葉) を右グラフト同様に解剖学的位置に移植した (図1, 2)。

3. 急性期実験

開胸前に5Fスワンガンツカテーテルを右外頸静脈から主肺動脈に留置し, 肺動脈圧, 中心静脈圧, 心拍出量といった血行動態を熱希釈法で測定した。気管内

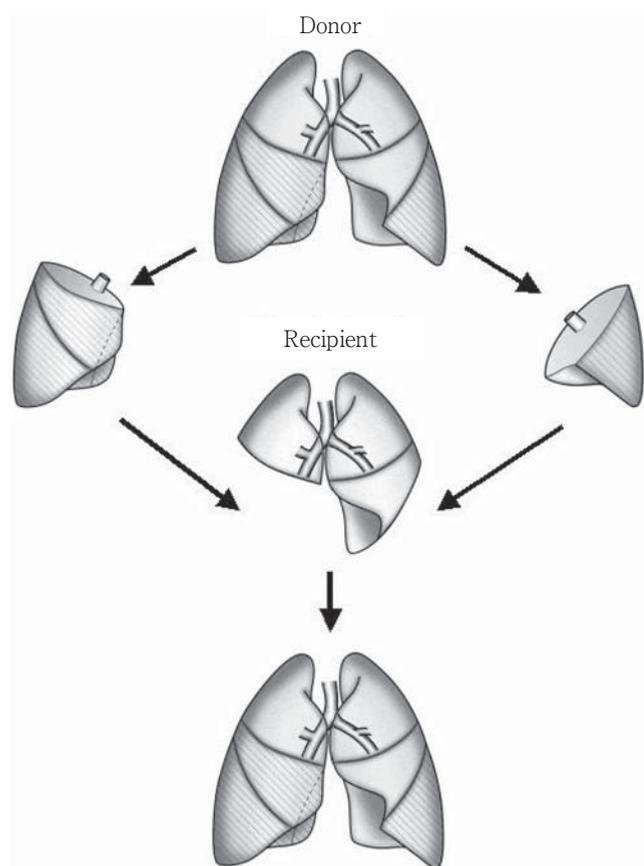


図1 両側自己肺温存部分肺移植術
ドナー犬の両肺ブロックから右グラフト (右中・下・縦隔葉) と左グラフト (左下葉) を分離し, レシピエント犬の解剖学的位置に移植する。

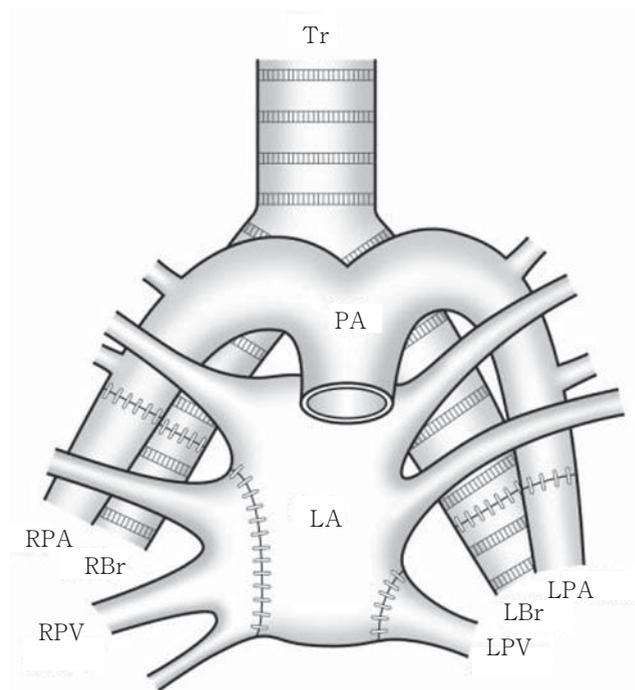


図2 グラフト吻合部
Tr: 気管, PA: 肺動脈, LA: 左房, RPA: 右肺動脈, RBr: 右気管支, RRV: 右肺静脈, LPA: 左肺動脈, LBr: 左気管支, LPV: 左肺静脈。

チューブに接続した圧トランスデューサーで気道内圧を測定した。

移植後，レシピエントを両側開胸したままで仰臥位にし，一回換気量20mL/kg，換気回数15回/分，PEEP 5 cmH₂O，FiO₂ 1.0の条件で両肺を換気した。チオペンタールナトリウムと臭化ベクロニウムの静注で麻酔を維持した。移植肺に全心拍出量が流れるように，温存された自己肺への肺動脈分枝を全て結紮し，3時間レシピエントを観察した。大動脈圧，肺動脈圧，中心静脈圧，左房圧，気道内圧の値を持続的に記録し，心拍出量や動脈血液ガス分析を温存された自己肺への肺動脈分枝結紮後30，60，120，180分に計測した。計測値は平均値±標準誤差で記載した。

4. 慢性期実験

閉胸後にレシピエントを麻酔から覚醒させ気管内チューブを抜管し，胸腔ドレーンを術後約1時間で抜去した。免疫抑制剤としてタクロリムス (0.1mg/kg) を筋注で，プレドニゾン (0.2mg/kg) を内服で連日投与した⁸⁾。術後3日間，セファゾリンナトリウム (500mg) を筋注で，ヘパリンナトリウム (100U/kg) を皮下注で投与した。

移植後3週目に，生存したレシピエントを再度麻酔後，人工呼吸器にのせ，胸部X線写真を撮影しスワングアンツカテーテルと大腿動脈ラインを挿入した。第4肋間で両側開胸し，温存された自己肺への肺動脈分枝全てに1-0絹糸を通し，10分間閉塞して移植肺機能を測定した。機能評価後に肺動脈造影を施行し，チオペンタールの過量投与で犠牲死させ，剖検で気管支吻合部治癒を評価した。

結 果

手術は12例全例に成功し，急性期実験の6例ともが人工呼吸器での3時間評価を乗り切り，慢性期実験の6例ともが気管内チューブを抜管しえた。虚血時間は右グラフト124±9分，左グラフト265±15分であった。

1. 急性期実験

3時間評価中，6例全例が良好な心肺機能を示し，3時間評価終了時のPaO₂は589.0±14.4mmHgで，平均肺動脈圧は35.8±3.9mmHgであった (表1)。

2. 慢性期実験

自己肺を残すことで呼吸調節機構である Herring-Breuer 反射が温存されたため，抜管後のレシピエントは正常の呼吸パターンを示した。

1例 (症例8) が肺静脈血栓症で術後5日目に死亡した (表2)。この症例では，右グラフト移植の左房吻合時に出血を認め止血の縫合を追加したが，剖検時にその止血部位に血栓形成が認められた。気管支吻合部治癒は問題なかった。また1例 (症例12) には気胸を認め，術後4日目に再手術を行った。温存された右上葉の葉間から気漏を認めたためフィブリン糊で修復し，その後は合併症なく3週間生存した。

表2 慢性期実験の結果

症例	生存日数	合併症	気管支吻合部治癒
7	28	なし	正常
8	5	肺静脈血栓症	正常
9	21	なし	正常
10	21	なし	正常
11	21	なし	正常
12	22	気胸	正常

表1 移植後の心肺機能の評価

	急性期実験				慢性期実験
	30分	60分	120分	180分	3週
PaO ₂ (mmHg)	539.9 ± 25.6	554.1 ± 23.8	560.6 ± 31.6	589.0 ± 14.4	616.6 ± 41.8
PaCO ₂ (mmHg)	40.6 ± 2.2	37.5 ± 2.7	37.0 ± 2.0	36.6 ± 2.4	33.5 ± 1.8
平均大動脈圧 (mmHg)	119.7 ± 10.8	114.5 ± 11.1	108.5 ± 8.8	106.5 ± 9.6	96.8 ± 5.8
平均肺動脈圧 (mmHg)	38.4 ± 3.6	33.8 ± 3.2	35.8 ± 3.3	35.8 ± 3.9	34.8 ± 5.5
平均中心静脈圧 (mmHg)	6.8 ± 1.2	5.9 ± 1.2	5.3 ± 1.0	5.8 ± 0.8	6.8 ± 1.1
心拍出量 (L/min)	1.5 ± 0.2	1.3 ± 0.1	1.4 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.3 ± 0.2
肺血管抵抗 (dyne · s ⁻¹ · cm ⁻⁵)	1826 ± 347	2110 ± 257	1706 ± 295	1831 ± 423	1580 ± 304
平均気道内圧 (mmHg)	5.3 ± 0.3	5.1 ± 0.2	5.3 ± 0.3	5.1 ± 0.4	4.8 ± 0.1

6例中5例(83%)が3週間生存した。5例とも温存された自己肺への肺動脈分枝を結紮することが可能で、良好な呼吸機能を示した(表1)。胸部X線写真ではグラフトの拡張は良好で死腔も認めず(図3)、肺動脈造影では動脈吻合部に狭窄を認めなかった(図4)。剖検では全例の気管支吻合部治癒が良好であった(表2, 図5)。

考 察

両側自己肺温存部分肺移植術は、ヒトでは両側の下葉を2つの同側の下葉で入れ替えるということであり、様々な非感染性肺疾患における片肺移植の成功に基づいている⁹⁾。残された自己肺は病的肺だが、いくらかのガス交換能や血管床を有している。両側自己肺温存部分肺移植術を施行する際には、温存する肺に感染がなく分葉が良好で癒着がないことが条件になる。これらの要素を考慮すると、適応としては肺線維症や原発性肺高血圧症が理想的である。ただ気胸の既往の

ある肺線維症は葉間が癒着しているため適応外になり、肺気腫は自己肺の過膨張や温存肺の持続性気漏が



図3 胸部X線写真(移植後3週, 症例9)
2つのグラフトと温存自己肺が両側胸腔内に拡張し死腔を認めなかった。

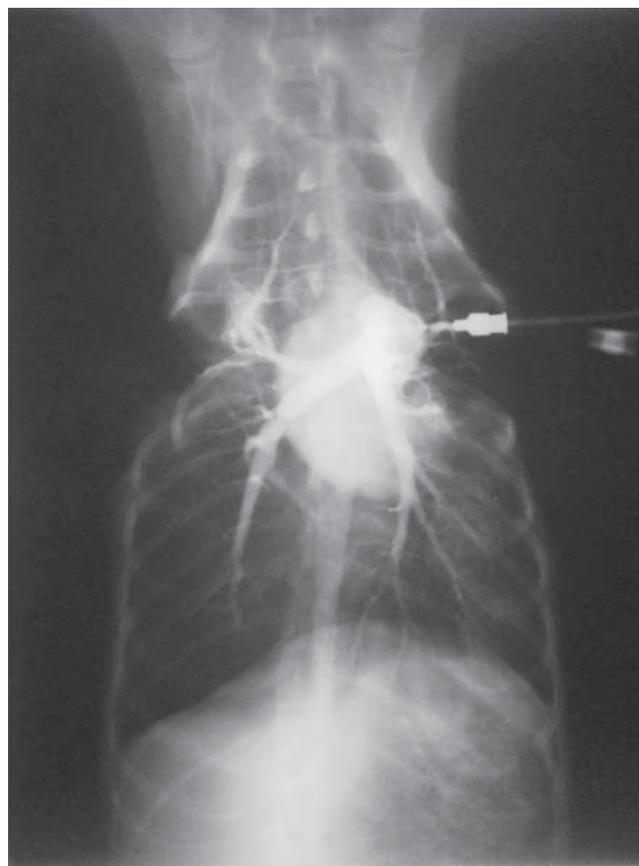


図4 肺動脈造影所見(移植後3週, 症例10)
吻合部狭窄を認めなかった。

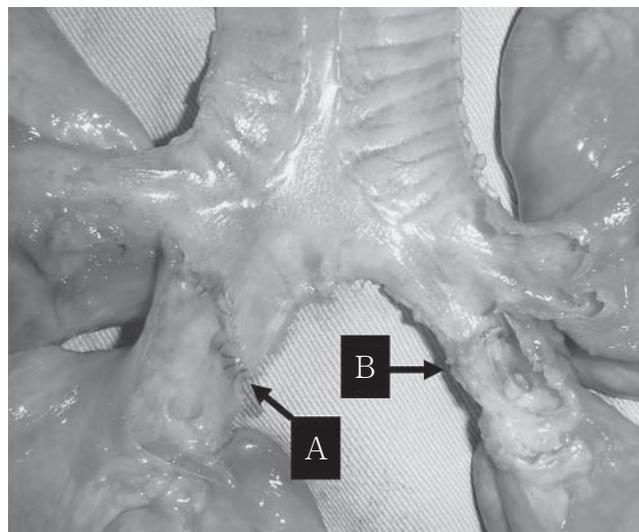


図5 気管支吻合部所見(移植後3週, 症例11)
気管支吻合部治癒は良好であった。A: 中間気管支幹, B: 左下葉気管支。

問題になるため良い適応ではない。日本では脳死ドナーが非常に少ない（全国で1年に5例以内）ため、ほとんどの患者の現実的な選択肢は生体肺移植である。2つのグラフトの合計努力肺活量がレシピエントの予想努力肺活量の45～50%以上あれば、我々は両側生体部分肺移植術の適応としているため³⁾、45%以下の場合には両側自己肺温存部分肺移植術を考慮する必要がある。拘束性肺疾患の患者は胸腔が小さくなっているため、両側自己肺温存部分肺移植術を行う可能性は非拘束性肺疾患の患者より低い。

両側自己肺温存部分肺移植術を施行する際には次のような点に注意する必要がある。まず上葉が温存されるため術野が制限され、通常の肺移植と比較して全て末梢の吻合になる。このためドナー、レシピエントともに血管と気管支吻合を行うのに十分な縫代を残すように肺葉切除術を行っておく。また右グラフト移植時の左房吻合がこの手術では最も困難であるため、レシピエント左房に血管クランプ鉗子をかける際には、右上肺静脈や左下肺静脈を閉塞しないようにし、吻合に十分な縫代をとるように注意する。肺静脈血栓症を予防するために連続外翻マットレス縫合を用いて内膜を密着させ、心筋が内腔に露出しないようにすることも重要である。気管支吻合部治癒を良好にするため、気管支周囲組織の剥離を最小限にし、レシピエント気管支を短くする。また葉間剥離の際には気漏を起こさないように厳重な注意が必要である。

上記のような点に注意すれば、吻合は容易であり両側グラフトの移植は何ら困難ではなかった。グラフトの適合は形態学的にも良好であり、解剖学的な位置に移植された両側グラフトは両側胸腔の肺底領域を満たしていた(図3)。また温存された自己肺への肺動脈分枝を結紮することで、急性期の良好な移植肺機能が確認された。

慢性期実験では肺静脈血栓症を1例に認め、致命的なグラフトの鬱血をきたした。この症例では右グラフト移植時の左房吻合時に出血を認め止血の縫合が必要であったが、剖検でその止血部位に血栓を生じたことが確認された。左房縫合線上の血栓はイヌ肺移植モデルでは一般的な合併症であるが¹⁰⁾、ヒト肺移植では稀である¹¹⁾。温存された右上葉の葉間からの気漏による気胸を認めた症例もあったが、再手術で治療しえた。これらの合併症は臨床応用された場合には回避されるものである。慢性期実験で申し分のない生存率(83

%)であり気管支合併症もなく良好な呼吸機能を示したことは、臨床応用の十分な後押しになる結果である(表1, 2)。両側自己肺温存部分肺移植術は、脳死肺移植を待てないような体格の大きい成人に対して、条件さえ合えば新たな選択肢になりうる事がこの実験で示された。

結 論

両側自己肺温存部分肺移植術はイヌモデルにおいて技術的に可能で、良好な移植肺機能と気管支吻合部治癒を示した。

文 献

- 1) Starnes VA, Barr ML, Cohen RG, Hagen JA, Wells WJ, Horn MV and Schenkel FA: Living-donor lobar lung transplantation experience: intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1996) **112**, 1284-1290.
- 2) Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS, Barbers RG, Schenkel FA, Horn MV, Pessotto R, Sievers EM, Baker CJ, Cohen RG, Bremner RM, Wells WJ and Barr ML: A decade of living lobar lung transplantation: recipient outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2004) **127**, 114-122.
- 3) Date H, Aoe M, Nagahiro I, Sano Y, Andou A, Matsubara H, Goto K, Tedoriya T and Shimizu N: Living-donor lobar lung transplantation for various lung diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2003) **126**, 476-481.
- 4) Date H, Aoe M, Sano Y, Nagahiro I, Miyaji K, Goto K, Kawada M, Sano S and Shimizu N: Improved survival after living-donor lobar lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2004) **128**, 933-940.
- 5) Okutani D, Date H, Hayama M, Inokawa H, Okazaki M, Nagahiro I, Sano Y, Aoe M and Shimizu N: The technique of unilateral double lobar lung transplantation in a canine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2004) **127**, 563-567.
- 6) Aokage K, Date H, Sugimoto R, Okazaki M, Okutani D, Inokawa H, Aoe M and Shimizu N: A canine experimental study to assess the potential of unilateral double lobar lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* (2006) **29**, 40-44.
- 7) Sugimoto S, Date H, Sugimoto R, Aoe M and Sano Y: Bilateral native lung-sparing lobar transplantation in a canine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2006) **132**, 1213-1218.
- 8) Fukuse T, Hasegawa S, Hirai T, Hirata T, Muro K, Takahashi Y, Inui K, Yokomise H, Aoki M, Hitomi S, et al.: Optimal dose of FK 506 in canine lung allotransplantation. *Transplant Proc* (1992) **24**, 1399-1400.

- 9) Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM and Hertz MI : Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report-2006. J Heart Lung Transplant (2006) **25**, 880-892.
- 10) Stevens GH, Rangel DM, Yakeishi Y and Fonkalsrud EW : Technical problems in lung allotransplantation. Causes of pulmonary venous outflow obstruction. Arch Surg (1969) **99**, 506-512.
- 11) Nagahiro I, Horton M, Wilson M, Bennetts J, Spratt P and Glanville AR : Pulmonary vein thrombosis treated successfully by thrombectomy after bilateral sequential lung transplantation : report of a case. Surg Today (2003) **33**, 282-284.