

症 例

脳死片肺移植後に気道狭窄をきたし再移植登録中の 肺リンパ脈管筋腫症の1例

河野千代子^{1,4)} 山口 哲生¹⁾ 山田 嘉仁^{1,4)} 星 作男¹⁾ 天野 裕子¹⁾
南 正人²⁾ 三好新一郎³⁾ 松田 暉²⁾ 巽 浩一郎⁴⁾ 栗山 喬之⁴⁾

要旨：症例は労作時呼吸困難を主訴とした34歳女性。画像上高度な嚢胞性変化を呈していた。胸腔鏡下肺生検により肺リンパ脈管筋腫症と確定診断した。この3年間の呼吸困難の進行が著しく、またプロゲステロン療法を施行するも効果が認められなかったため、移植ネットワークに登録した。登録後45日目に脳死ドナーからの左片肺移植術が施行された。術後18日目、左下葉支に気道粘膜の白色化を認め、53日目には同部位の狭窄、71日目には吻合部の狭窄が出現。ステント挿入、数回にわたるバルーン拡張術により安定するも換気不全が残存した。術前に比し自覚症状は軽減するも呼吸機能の改善は十分ではなく、さらに残存右肺の嚢胞性変化の進行も認めるため、現在再移植登録中である。

キーワード：肺リンパ脈管筋腫症，肺移植，プロゲステロン療法，気道狭窄

Pulmonary lymphangiomyomatosis : LAM ,Lung transplantation ,Progesterone therapy ,
Bronchostenosis

はじめに

肺リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis, 以下 LAM) は出産可能年齢の女性に好発し、進行性の嚢胞性肺病変を主体とする疾病であり、肺移植適応疾患の一つとなっている。本邦での肺移植はまだ歴史が浅く、LAM 症例の報告はほとんどなされていない。また、肺移植に伴う合併症としての気道狭窄に関する報告も少ない。今回我々は高度進行 LAM 症例に対し肺移植を施行したが、術後に吻合部・末梢気道狭窄を合併し、再移植候補者として登録中の1例を経験した。比較的稀有な経過をたどったため、ここに報告する。

症 例

症例：34歳，女性，専門学校講師。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：24歳時女性付属器炎，26歳時腎盂腎炎，妊娠出産歴なし。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：1本×10年。

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Blood gas analysis (room air)	
WBC	6,500/mm ³	pH	7.386
RBC	497 × 10 ⁴ /mm ³	PaO ₂	97 torr
Hb	14.5 g/dl	PaCO ₂	41.5 torr
Plt	35.8 × 10 ⁴ /mm ³	BE	- 0.2 mM/L
ESR	5 mm/1h	SaO ₂	97%
Serological findings		Pulmonary function	
CRP	0.17 mg/dl	VC	2.30 L %VC 81.9%
Blood chemistry		FEV _{1.0}	0.70 L FEV _{1.0} % 31.3%
T.P.	7.5 g/dl	RV/TLC	44.5%
AST	21 IU/L	%DLco	41.1%
ALT	15 IU/L		
LDH	317 IU/L		
BUN	12 mg/dl		
Pcr	0.6 mg/dl		

現病歴：1997年3月頃(31歳)より Hugh-Jones II 度の労作時呼吸困難感を自覚するも1997年、1998年の検診胸部X線像では異常を指摘されなかった。1999年末頃(33歳)より呼吸困難感が著明に増強し、平地歩行でも呼吸困難が出現するようになり、2000年3月(34歳)に当院を受診した。胸部X線像で過膨張所見を認め、精査加療目的にて同年4月7日入院となった。

入院時現症：身長154cm，体重42Kg，体温36.2℃，血圧105/75mmHg，脈拍85回/分・整，呼吸数20回/分。貧血・黄疸なし。心音・呼吸音に異常を認めず。腹部・皮膚・神経学的にも異常所見なし。

〒151 8528 東京都渋谷区代々木2-1-3

¹⁾JR 東京総合病院呼吸器内科

²⁾大阪大学大学院医学系研究科臓器制御外科

³⁾獨協医科大学胸部外科

⁴⁾千葉大学大学院医学研究科加齢呼吸器病態制御学

(受付日平成15年4月16日)



Fig. 1 Chest radiograph on admission, showing diffuse reticular shadows in both enlarged lung fields.



Fig. 2 Chest CT scan on admission, showing diffuse, homogeneous, small to large cysts.

入院時検査所見 (Table 1): 一般検査に異常はなく、炎症反応も陰性であった。1秒率は31.3% (1秒量0.7 L) と著明な閉塞性換気障害があり、安静時室内気下の動脈血液ガス分析では異常を認めなかったが、6分間の歩行距離は280 mで、SpO₂は96%から84%へ低下した。

画像所見: 入院時胸部X線像では、血管影に乏しい過膨張所見とびまん性の線状・輪状影を認めた (Fig. 1)。胸部CT像では、薄壁嚢胞を全肺野に認めた (Fig. 2)。

肺リンパ脈管筋腫症を疑い、確定診断目的にて胸腔鏡下肺生検を施行した。肺表面にはいくらか嚢胞形成が広範に認められた。

病理組織像: 右S²から組織採取を行った。HE染色像 (Fig. 3)では拡張した気腔と紡錘形の平滑筋細胞の増生

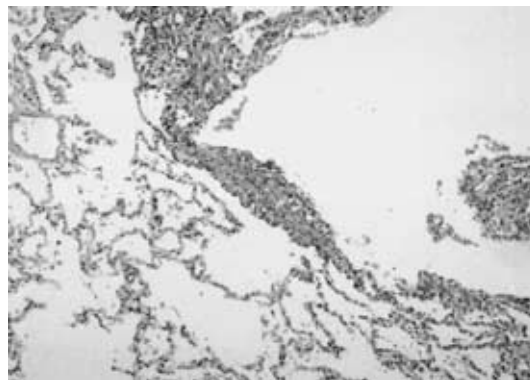


Fig. 3 Histopathologic findings from video-assisted thoracic surgical lung biopsy of right upper lobe, revealing destruction of alveolar walls and proliferation of smooth muscle cells around the lymphatics. (H.E. stain, ×40)

を認め、LAMと確定診断した。HMB45染色・プロゲステロンレセプター抗体染色は陽性であり、エストロゲンレセプター抗体染色は軽度陽性を示した。

遺伝子検索: リンパ球由来および凍結肺組織由来のRNAでのTSC1・TSC2遺伝子異常は認められなかった。

経過: 結節性硬化症を示唆する臨床症状および腎血管筋脂肪腫など他臓器病変はなく、肺病変単独と考えられた。在宅酸素療法を導入し、酢酸メドロキシプロゲステロン (medroxyprogesterone acetate, MPA) の内服療法を開始した (Fig. 4)。5/9より100 mg/週、5/16より200 mg/2週、5/30より400 mg/4週の維持量とするも効果に乏しく、9/25より400 mg/週、10/3より200 mg/日にまで増量した。しかし、呼吸不全は進み、内科的治療の限界と判断し、平成12年12月に移植ネットワークに登録した。平成13年1月21日、登録後45日目にくも膜下出血にて脳死となった50歳代の女性ドナーからの左片肺移植術が施行された。ドナーは右肺炎を併発していたため、両肺移植希望の第一候補に適合できず、第二候補の本患者がレシピエントとして選択された。ドナーはやや高齢、小柄ではあったが、予測左肺活量はレシピエントの予測肺活量の44%に相当しており、移植に十分適応すると判断された。手術時間8時間47分、虚血時間5時間59分であった。

移植直後に右気胸を起こしたが改善し、術後5日目に抜管、8日目にはICUを退室。しかし、18日目の気管支鏡検査にて左上下葉分岐部から下葉支にかけて粘膜の白色化が認められた。53日目には左下葉支に軟化性の切迫閉塞が生じ、modified Z stent留置及びバルーン拡張を行った。その際、陽圧換気に伴う右気胸を併発し、

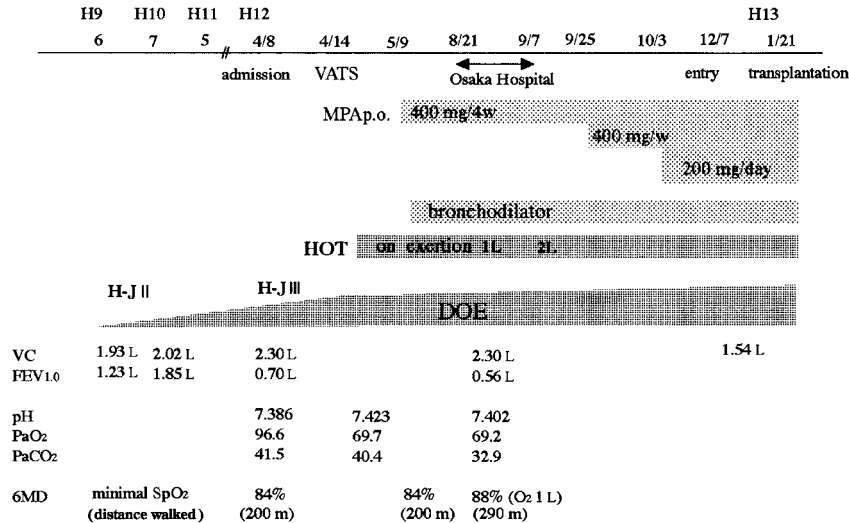


Fig. 4 Clinical Course

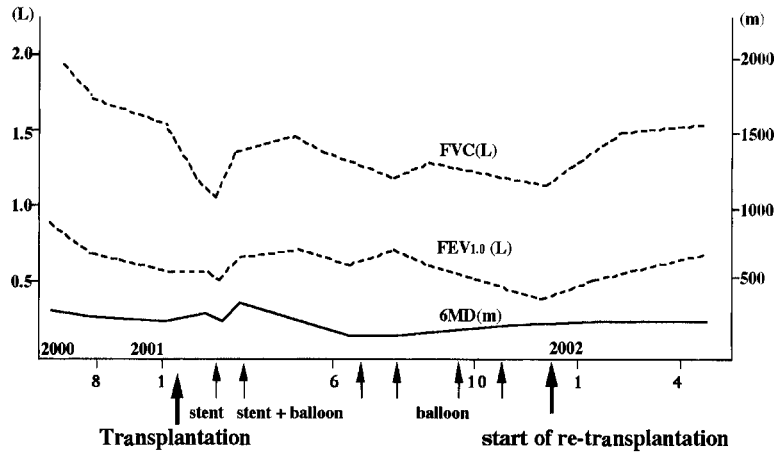


Fig. 5 Pulmonary function after transplantation

Bronchostenosis occurred in the allograft after lung transplantation and necessitated stent placements, balloon dilations or both. Pulmonary function did not properly recover.

ドレナージ・OK-432 による胸膜癒着術を要した。71 日目の気管支鏡検査の際には吻合部にも狭窄を認め、左主気管支に対しバルーン拡張および Nitinol stent (Ultraflex, Boston Scientific, Tokyo) 留置を行った。その後も、Z tent より末梢に残存する左底区支の軟化性狭窄や Nitinol stent 末梢側の上葉支分岐部の癒着狭窄に対して、バルーン拡張術を計 4 回施行した。術後 3 回の経気管支肺生検では拒絶反応所見は認めず、感染症の合併も否定的であった。術後 9 カ月目のバルーン拡張術以降、局所の状態は安定したが、いまだ Hugh-Jones IV 度の呼吸困難が残り、呼吸機能は期待された程の改善には至っていない (Fig. 5) .

気管支狭窄・ステント留置に伴う換気不全と、残存肺

の気腫性病変の進行が認められるため、再移植の適応と判断し、2002 年 12 月に再登録のうえ移植待機中である。なお、術後のホルモン療法は血栓症の危険性も考慮し施行していない。

考 察

LAM に関しては、近年、病因と治療面において進歩が得られている。以前より出産可能な女性に発症することから女性ホルモンとの関連が示唆されてきたが、最近 LAM における未熟な平滑筋細胞の増殖は癌抑制遺伝子である TSC 遺伝子の異常に原因があることが明らかとなっている¹⁾²⁾。LAM は結節性硬化症の肺病変である場合と LAM 単独で発症する場合があります、両者の遺伝子異

常の差異に関する研究が進められている。本例は臨床的に結節性硬化症の合併はなく、TSC 遺伝子異常も認められなかった。

治療としてはホルモン療法による有効例が蓄積されているが³⁾⁻⁵⁾、乳糜胸や胸腹水合併での有効例が多い⁴⁾。本例はプロゲステロン療法を導入したが高度気腫例であったためか無効であり、肺移植ネットワークに登録した。ホルモン療法無効の高度進行例には肺移植が適応とされ、海外では1983年に心肺同時移植として始まり、1988年以降は片肺移植を中心に積極的に施行されている。LAMに対する肺移植の成績は、全体の肺移植の成績とほぼ同等で、1年生存率69%、2年生存率58%との報告がある⁶⁾。本邦では、1997年10月の臓器移植法施行後、2003年3月までに、脳死移植にて4例、生体部分肺移植にて2例の計6例が施行されており、本例は第4例目にあたる移植であった。ドナーとの血液型・体格による適合、および待機先行例が両側肺移植を希望されたことによる繰り上げもあって、肺移植登録から施行までの期間は45日と非常に短期間であった。

高度進行例のLAMに対して肺移植は期待される治療法であるが、移植に伴う合併症が問題となる。一般に肺移植の死因として、術後30日以内では非特異的移植肺機能不全が23%、感染症が16%を占め、31日から1年までは感染症が38%、1年以降は閉塞性細気管支炎が34%、感染症が16%とされている⁷⁾。その他の合併症として、術後急性期の肺水腫、悪性リンパ腫、気道狭窄などがあげられる。本例は、移植術後に難治性の気道狭窄を合併した。

移植術後の気管支吻合部に関する合併症の発生頻度は5~23%と施設によって報告に差があるが⁸⁾⁻¹⁰⁾、吻合部に異常がない末梢のみの気道狭窄については報告も少なく、発生頻度も低い¹¹⁾。本例は、当初は左下葉支の狭窄から発症し、後に吻合部の狭窄も合併したものと考えられた。

気道狭窄の診断には、気管支鏡での確認や、肺機能検査での1秒量の減少が用いられている。Herreraら⁸⁾は術後気道狭窄例では平均39%の1秒量低下を認めたと報告している。また、Anzuetoら¹²⁾はフローボリュームカーブが診断に役立つ一例を報告している。本例は、気管支鏡所見で狭窄の診断を行った。

吻合部の気道合併症の原因としては様々な報告があり、Alvarezら⁸⁾は拒絶反応、感染、移植肺の保存状態、手術技術、術後の挿管期間との関与を報告している。また、気道狭窄とアスペルギルス感染や気道壊死との関係⁹⁾を述べている報告もある。Kennethら¹³⁾は、虚血・免疫抑制・手術技術・拒絶反応・構造的脆弱性・虚血時間・栄養不良を吻合部傷害の因子にあげている。また、吻合

部には異常がない末梢気道のみの狭窄については、原因は明確ではないが、拒絶反応・虚血・感染との関与が指摘されている¹⁰⁾。本例は、虚血時間は許容されている8時間以内であり、経気管支肺生検にて拒絶反応を明確に示唆する所見は得られなかった。抜管は5日目であり、短期ではないものの大きな合併症もなくスムーズであった。また、サイトメガロウイルスの抗体価がドナー・レシピエント共に陽性であり、気道合併症の原因となっている可能性も考えられたが、サイトメガロウイルス感染症の発症はなく、抗ウイルス薬の投与でも改善は得られなかった。すなわち本例の気道狭窄の原因は不明であり、血行動態をはじめ複数の因子が関与しているものと推察された。

気道狭窄に対する治療は、ステント留置に加え、1990年頃より気管支鏡下バルーン拡張術が施行されている¹⁴⁾。これらの処置は非常に有効であり、気道合併症を併発した場合でも4年生存率に差が出ないとされている⁹⁾。本例もステント留置・バルーン拡張術により局所的な状態の安定を得ることができた。しかし、本例では左下葉底区支にバルーン拡張術では対処困難な軟化性気道狭窄が残存したことやCT上残存肺の気腫性変化が進行していることもあり、いまだHugh-Jones IV度の呼吸困難を呈している。各種治療や処置にも拘わらず呼吸困難の進行が予想されることから、右片肺移植を第一術式として再移植を登録している。

再移植は1991年から1998年までに欧米では既に230例が施行されている。適応となった合併症は閉塞性細気管支炎が146例と最も多く、次いで急性移植肺機能不全が52例、難治性気道狭窄は14例であり、その成績は1年生存率47%であった¹⁵⁾。しかし、術前に50m以上歩行可能であること、術前に人工呼吸器に依存していないこと、1992年以降の実施例であることの3点を満たすものは1年生存率が64%で初回移植例と遜色がない¹⁵⁾。本例はこれらの基準を満たすことから、再移植後の改善が期待できると考えている。

本論文の要旨は第57回交通医学会総会にて発表した。なお、本症例の気胸に対する術後管理についてはすでに小野らが「麻酔」¹⁶⁾に報告した。

謝辞：modified Z stentを作成して頂いた大阪府立成人病センター放射線診断科の前田宗宏先生、本例の遺伝子検索を施行して頂いた順天堂大学呼吸器内科の佐藤輝彦先生、瀬山邦明先生に深謝致します。

文 献

- 1) Sato T, Seyama K, Fujii H, et al: Mutation analysis of the TSC 1 and TSC 2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. J Hum

- Genet 2002; 47: 20-28.
- 2) Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, et al: Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC 2 mutations: chromosome 16 p 13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 810-815.
 - 3) 糸井和美, 他: プロゲステロン投与により経過の安定している過誤腫性肺脈管筋腫症の1例. *日胸疾会誌* 1993; 31: 1146-1150.
 - 4) Taylor JR, et al: Lymphangiomyomatosis: clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254-1260.
 - 5) McCarty KS Jr, et al: pulmonary lymphangiomyomatosis responsive to progesterone. *N Engl J Med* 1980; 303: 1461-1465.
 - 6) Boehler A, Speich R, Russi EW, et al: Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1275-1280.
 - 7) Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report--1998. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 656-668.
 - 8) Alvarez A, Algar J, Santos F: Airway complications after lung transplantation: a review of 151 anastomoses. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 381-387.
 - 9) Herrera JM, McNeil KD, Higgins RS: Airway complications after lung transplantation: treatment and long-term outcome. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 989-994.
 - 10) Kshetry VR, Kroshus TJ, Hertz MI: Early and late airway complications after lung transplantation: incidence and management. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1576-1583.
 - 11) Hasegawa T, Iacono AT, Orons PD: Segmental nonanastomotic bronchial stenosis after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1020-1024.
 - 12) Anzueto A, Levine SM, Tillis WP: Use of the flow-volume loop in the diagnosis of bronchial stenosis after single lung transplantation. *Chest* 1994; 105: 934-936.
 - 13) Pinsker KL, Veith FJ, Kamholz SL, et al: Bronchial anastomotic healing in canine lung allotransplants treated with cyclosporine. *Transplantation* 1985; 40: 143-146.
 - 14) Keller C, Frost A: Fiberoptic bronchoplasty. Description of a simple adjunct technique for the management of bronchial stenosis following lung transplantation. *Chest* 1992; 102: 995-998.
 - 15) Novick RJ, Stitt LW: Pulmonary retransplantation: predictors of graft function and survival in 230 patients. *Pulmonary Retransplant Registry. Ann Thorac Surg* 1998; 65: 227-234.
 - 16) 小野理恵, 藤野裕士, 西村信哉, 他: リンパ管平滑筋腫症 (lymphangioliomyomatosis: LAM) に対する脳死左片肺移植の術後管理. *麻酔* 2002; 51: 655-658.

Abstract

A Case of bronchostenosis in the allograft after lung transplantation in pulmonary lymphangiomyomatosis

Chiyoko Kono^{1,4)}, Tetsuo Yamaguchi¹⁾, Yoshihito Yamada^{1,4)}, Sakuo Hoshi¹⁾, Hiroko Amano¹⁾, Masato Minami²⁾, Shinichiro Miyoshi³⁾, Hikari Matsuda²⁾, Koichiro Tatsumi⁴⁾ and Takayuki Kuriyama⁴⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Japan Railway Tokyo General Hospital,
2 1 3 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151 8528, Japan

²⁾Department of Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Faculty of Medicine,
2 2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565 0871, Japan

³⁾Department of Thoracic Surgery, Dokkyo University School of Medicine,
880 Kitakobayashi, Ooaza, Minobu-tyo, Shimotuga-gun, Tochigi 321 0293, Japan

⁴⁾Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University,
1 8 1 Inohana, Chuuou-ku, Chiba 260 8670, Japan

Pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) is a rare disease characterized by hamartomatous proliferation of abnormal smooth muscle cells in the lungs. Recently, severe LAM has been listed as an indicated disease for lung transplantation. A 34-yr-old woman with severe pulmonary cystic changes in a chest CT scan was diagnosed as having an isolated form of pulmonary LAM without genetic disorders. Despite intensive progesterone treatment, her pulmonary functions deteriorated rapidly. In January 2001, a left single-lung transplantation was performed from a cadaveric donor. The total operating time was 8 hours and 47 minutes. Total ischemic time was 5 hours and 59 minutes, which was within the permitted time limit. Except for right pneumothorax, the postoperative course was fairly good without any sign of rejection or infection in the allograft. For about two months after transplantation, bronchostenosis occurred in the left lower lobe bronchus, and necessitated a stent placement. During the following three months, stenosis of the bronchi in the anastomotic and peripheral sites occurred repeatedly, which also necessitated stent placements or balloon dilations on each occasion. Despite all the intensive treatment, the bronchostenosis of the peripheral sites still remains and improvement of her pulmonary functions has been poor. Moreover, a recent chest CT scan revealed a progression of the disease in the native lung. Consequently, we registered her as a candidate for transplantation of the right lung. Bronchostenosis should be kept in mind as a complication of lung transplantation.