

に9時から5時までは順手で、5時から11時までは逆手で、グラフトに対して外から内、大動脈に対して内から外へ針を通して縫合し、糸を結紮する。

グラフトの評価

グラフトの開存性の評価はIRIS[®]-IV (Therma-trek, Dusseldorf, Germany) を使用した術中thermo-angiographyにて行った⁵⁾。本症例では良好な開存を確認できた。本法により術中に吻合の評価が可能であり、閉塞を認めた場合はこの時点で吻合のやり直しを行う。

閉胸、術後経過

人工心臓 (cardiopulmonary bypass ; CPB) 離脱はスムーズであった。十分な止血操作後、心嚢内、胸骨下、および両側胸腔内にドレーンを留置し、閉胸する。IABPはICU入室後に血

行動態の安定を確認した後に抜去した。通常、ICU入室後数時間で抜管しているが、本症例は左心機能低下例であるため、手術の翌日に抜管した。その後の経過には問題はなかった。術後早期グラフト造影では全グラフトの開存を確認した。

6) おわりに

以上、人工心臓を使用したCABGの実際を解説した。吻合のテクニックにおいては、on-pumpとoff-pumpで基本的差異はない。本症例ではon-pump beating CABGを選択したことで、術中の血行動態の維持と、心筋傷害を最小限にとどめることができたと考えている。

このように、on-pump, off-pumpそれぞれの方法の利点と欠点を考慮して、症例に応じて最良の方法を選択することが必要である。

■引用・参考文献

- 1) Perrault, LP. et al. On-pump, beating-heart coronary artery operations in high-risk patients : an acceptable trade-off? Ann Thorac Surg. 64, 1997, 1368-73.
- 2) Tashiro, T. et al. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass for high risk patients. Cardiovascular Surgery. 4, 1996, 207-11.
- 3) Grooters, RK. et al. Echocardiographic comparison of the standard end-hole cannula, the soft-flow cannula, and the dispersion cannula during perfusion into the aortic arch. Ann Thorac Surg. 75, 2003, 1919-234.
- 4) Morishige, N. et al. Application of a new suture material called the U-clip for composite and sequential grafting with off-pump coronary bypass surgery. Heart Surg Forum. 9, 2006, E861-E865.
- 5) Iwahashi, H. et al. New method of thermal coronary angiography for intraoperative patency control in off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 84, 2007, 1504-7.

心血管後遺症

冠動脈バイパス術

遠隔期

森重徳継, 田代 忠

CABG : coronary artery bypass grafting

*1

CABG 手技

胸骨正中切開で行う。美容的配慮から皮膚切開を小切開で行うこともある。グラフトは *in-situ* ITA が第一のグラフトであり、第二のグラフトとしては *in-situ* GEA を選択する。人工心肺を使用し大動脈遮断・心停止下の静止視野で確実な吻合を行う。

川崎病後遺症の冠動脈病変は中枢側に多く、自験例中10歳未満の小児症例においても吻合部冠動脈内径は1.0~1.5mmあり、通常の手術用拡大鏡(拡大率3.8倍)使用下に、8-0ポリプロピレン系の連続縫合で吻合が可能である。とはいえ冠動脈径は成人に比較して小さく、吻合部狭窄を起しやすいため術中の評価が重要である。筆者らは、吻合直後に術中赤外線血管造影システム(IRIS-4)にて吻合したグラフトの開存を確認している。血流が不良の場合、多くは吻合部狭窄が原因であり術中に吻合をやり直す。

ITA : internal thoracic artery

GEA : gastroepiploic arteries

SVG : saphenous vein graft

*2

川崎病冠動脈障害に対するCABG全国調査(以下、CABG全国調査)によると、1975~2002年の間に244例の川崎病後遺症冠動脈狭窄に対するCABGが行われている³⁾。

*3

string sign

有茎動脈グラフトには血液供給能力に制限があるため、冠動脈狭窄が軽い部位にグラフトをつないだ場合、グラフトと標的冠動脈の間に血流競争(flow competition)が起こり、その結果グラフトが細くなってしまう現象で、日本語では「やせ現象」とよばれる。有茎動脈グラフトであるITAやGEAでみられる。橈骨動脈の場合は中枢側を大動脈に吻合(aorto-coronary position)して使用することが多く、この場合はグラフトからの血液供給能力が高いため、やせ現象は起こりにくい。

- 川崎病の後遺症として冠動脈瘤が残存する率は、現在でも5%と報告されている。瘤の退縮に伴う狭窄、瘤の血栓閉塞、瘤の流入口部・流出口部狭窄などによる心筋虚血に対して冠動脈バイパス術(CABG)^{*1}が行われる。
- CABGは、1976年に北村らが4歳児に対して大伏在静脈(SVG)による2枝バイパスを報告したことに始まる¹⁾。
- その後、SVGの遠隔グラフト開存率が56%と不良であることから、1985年にはやはり北村らにより内胸動脈(ITA)を使用したCABGの最初の報告がなされ、その良好な遠隔成績から普及した^{2)*2}。

川崎病に対する冠動脈バイパス術の実際

- 川崎病の冠動脈病変に対するCABGは、成人の動脈硬化病変による冠動脈狭窄に対するCABGと比較して、次の点に配慮しなければならない。
 - ①手術時年齢は乳児期を含む小児期が中心で、体格が小さいため冠動脈径は相対的に細く、また血行再建に使用するグラフト材料も細いため、吻合部狭窄が生じやすい。
 - ②成長期にある患者が大半を占めることから、グラフト自体の成長が期待され、遠隔期の長期開存も望めるITAや胃大網動脈(GEA)をグラフトとして選択する必要がある。
 - ③病変は多発性のことが多く、将来新規病変の出現も起こりうる。中等度狭窄へのバイパスグラフトは、string sign^{*3}を起こしやすい。高度狭窄で心筋虚血を有する部位へバイパス適応を絞り、限られたグラフトを有効に使用し、残りは将来のため温存する配慮も必要である。

CABGの適応^{*4}

- 主要冠動脈、とくにその中枢部に高度の閉塞性病変が存在するか、または急速な進行を示し心筋虚血が証明される場合に適応となる。冠動脈病変では、①左冠動脈本幹の高度閉塞性病変、②多枝の高度閉塞性病変、③左前下行枝高位の高度閉塞性病変、④危険側副路状態、などで適応とする。

グラフト選択

- CABG全国調査によると、全244症例で計435本のグラフトが使用され(1症例あたり平均1.8本)、内訳はITA 309本(71%)、SVG 85本(20%)、GEA 32本(7%)、橈骨動脈 8本(2%)、その他1本であった。グラフトの遠隔期開存率はITAに比してSVGで低率であった(①)³⁾。
- グラフトの成長に関しては、ITAは患児の成長とともにその径や長さが成長する生きたグラフトであることが北村らにより証明されている⁴⁾。
- 以上の結果から、ITAが第一選択で、GEAはITAが到達不能な右冠動脈領域を中心に1990年以降使用されている。

手術時年齢と成績

- ◎ CABG 全国調査によると ITA 遠隔期開存率は、12 歳以上年長者に比して 12 歳未満では有意に低かった (2)³⁾。年少児ほど冠動脈径、ITA 血管径が小さいためであり、12 歳以上が吻合に適しているといえる^{*5}。

グラフト閉塞の原因と対策

- ◎ グラフト閉塞の原因は、① native coronary flow と graft flow との血流競合現象、② 吻合部狭窄である。
- ◎ 血流競合現象に関しては、狭窄度が低い (50~75% 程度の狭窄) 冠動脈へのグラフトを行わないことで回避できる^{*6}。
- ◎ 吻合部狭窄に関しては、早期の POBA が有効で良好な開存性が示されている⁵⁾。

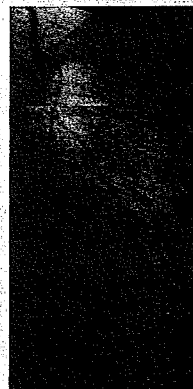
術前心機能と遠隔成績

- ◎ CABG 全国調査によると、CABG 術後の遠隔死亡に関与する危険因子として左室駆出率 40% 以下が示されている。心筋梗塞を発症して左心機能低下をきたす前に CABG を行うことが重要である³⁾。

症例

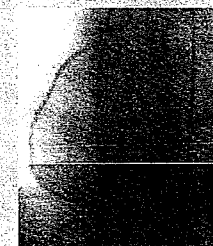
8 歳、男児。平成 10 年 (5 歳時) 川崎病発症し加療、左右冠動脈瘤、2 枝狭窄病変を認め PCI を受けた。平成 11 年右冠動脈閉塞による急性下壁梗塞を 3 回発症、そのつど PCI を受けている。平成 12 年確認造影で LAD 75% 病変、平成 13 年には 90% へ進行し心筋シンチグラフィでも虚血を認めたため CABG を依頼された。冠動脈造影で左冠動脈主幹部から前下行枝、左回旋枝、右冠動脈に瘤を認め、LAD 90% 狭窄、右冠動脈完全閉塞の所見であった。

平成 13 年人工心肺使用、心停止下に 2 枝 CABG (LITA-LAD, free GEA-RPD) を当科で施行。術後早期造影でグラフトは良好に開存している。



③ LITA-LAD グラフト造影

④ free GEA-RPD グラフト造影



(③④) 冠動脈造影像提供：久留米大学医学部小児科

参考文献

- 1) Kitamura S, et al. Aortocoronary bypass grafting in a child with coronary artery obstruction due to mucocutaneous lymph node syndrome : report of a case. Circulation 1976 ; 53 : 1035-40.
- 2) Kitamura S, et al. Severe Kawasaki heart disease treated with an internal mammary artery graft in pediatric patients : a first successful report. J Thorac Cardiovasc Surg 1985 ; 89 : 860-6.
- 3) Tsuda E, et al. National survey of coronary artery bypass grafting for coronary stenosis caused by Kawasaki disease in Japan. Circulation 2004 ; 110 : II61-6.
- 4) Kitamura S, et al. Excellent patency and growth potential of internal mammary artery graft in pediatric coronary artery bypass surgery : new evidence for a "live" conduit. Circulation 1988 ; 78 (3 Pt 2) : I1-29-39.
- 5) Tsuda E, et al. Long-term patency of internal thoracic artery grafts for coronary artery stenosis due to Kawasaki disease : comparison of early with recent results in small children. Am Heart J 2007 ; 153 : 995-1000.

*4

手術適応は、「川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン」(日本循環器学会 2008 年改訂版) に従う。

① グラフト別の遠隔開存率 (1975~2002 年)

ITA	開存率 (%)
1 年	94
5 年	79
15 年	73

SVG	開存率 (%)
1 年	84
5 年	65
15 年	53

(Tsuda E, et al. 2004³⁾)

② 年齢別にみた ITA の遠隔期開存率 (1975~2002 年)

12 歳以上	開存率 (%)
1 年	95
5 年	91
15 年	91

12 歳未満	開存率 (%)
1 年	93
5 年	73
15 年	65

(Tsuda E, et al. 2004³⁾)

*5

CABG 技術が向上した現在では、10 歳以上あるいは体重 20kg 以上であれば安全に手術が可能と考えられる。

*6

川崎病に対する ITA 使用 CABG 67 例を検討した Tsuda らの報告によると、ITA 95 本中閉塞した 14 本の半数は吻合冠動脈狭窄度が 50% であった³⁾。ただ、冠動脈瘤流入口部・流出口部の狭窄評価は冠動脈造影では困難なことも多く、冠動脈造影所見以外に運動負荷心電図、心エコー、負荷心筋シンチグラフィの所見を合わせて総合的に適応を決める必要がある。

POBA : plain old balloon angioplasty

PCI : percutaneous coronary intervention

LITA : left internal thoracic artery (左内胸動脈)

LAD : left anterior descending coronary artery (左前下行枝)

RPD : right posterior descending artery (右前下行枝)

薬剤溶解性ステント (DES) 挿入後に緊急 OPCAB を行った 1 例

岩橋英彦 田代忠 森重徳 継林田好生
竹内一馬 伊藤信久 赤須晃治 桑原豪

症例は75歳、男性。狭心症により前医で、左回旋枝と左前下行枝に合計4個の薬剤溶解性ステント (DES) を挿入されチクロピジンとアスピリンを内服していた。その後、胸痛が再発し、冠動脈造影で冠動脈左主幹部+2枝病変を認め、大動脈内バルーンパンピング (IABP) 挿入後、緊急転院した。緊急冠動脈バイパス術の施行後、3,245 ml の大量出血を認めたため、再開胸止血術を行った。再開胸止血術後は順調に回復した。DES を挿入されチクロピジン投与中のまま手術すると出血、輸血、再開胸止血術などのリスクが高まるものと思われ注意が必要と考えられた。日心外会誌 36 巻 3 号 : 166-169 (2007)

Keywords : DES, チクロピジン, CABG, OPCAB, 出血

A Case of Emergency Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting after DES Stenting

Hidehiko Iwahashi, Tadashi Tashiro, Noritsugu Morishige, Yoshio Hayashida, Kazuma Takeuchi, Nobuhisa Ito, Koji Akasu and Go Kuwahara (Department of Cardiovascular Surgery, Fukuoka University, School of Medicine, Fukuoka, Japan)

A 75-year-old man was admitted with symptoms of unstable angina pectoris. The patient was initially treated with ticlopidine and aspirin after first undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) by means of a drug eluting stent (DES). Coronary angiography thereafter showed re-stenosis in left main trunk and two-vessel disease. As a result, emergency off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB) was therefore performed. However, major bleeding (3,245 ml) occurred after OPCAB. Therefore, a re-thoracotomy operation had to be performed to stop the bleeding. Based on the above findings it is important for surgeons to keep in mind that pre-operative ticlopidine administration can increase the risk of re-operation for hemostasis, while also potentially increasing and the requirements for blood and blood product transfusion both during and after OPCAB surgery. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 36 : 166-169 (2007)

薬剤溶解性ステント (DES) は、近年カテーテルインターベンション (PCI) で多く使用されており、1年間で約10万本以上が日本において使用されている¹⁾。DES 使用には、術前からチクロピジンを内服継続する必要がある。今回われわれは、DES 挿入後チクロピジン内服中の患者に対して緊急冠動脈バイパス術 (CABG) を行い出血に難渋した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：75歳、男性。

現病歴：狭心症により前医で、2005年1月26日左回旋枝 (Cx) #13 に対して2個、2月3日左前下行枝 (LAD) #6 に対して2個の合計4個の薬剤溶解性ステント (DES) (Cypher™) を挿入され、チクロピジン (200 mg) 2錠/日、アスピリン (100 mg) 2錠/日を内服していた。3月に入り胸痛が再発し、4月8日冠動脈造影 (CAG) を施行した。冠動脈左主幹部 (LMT) に90%、

高側壁枝 (HL) に90%、右冠動脈 (RCA) #1 に90%狭窄の主幹部+2枝病変を認め、CAG中に胸痛発作をおこしたため、大動脈内バルーンパンピング (IABP) 挿入後、緊急転院した。転院時よりヘパリン10,000 u/日、ドーパミン (DOA) 9 r/時間が持続投与されており、転院日の朝までチクロピジン (200 mg) 1錠、アスピリン (100 mg) 1錠が投与されていた。

入院時現症：身長165 cm、体重54 kg、血圧114/50 mmHg。

胸部レントゲン：心胸郭比44.5%、肺野異常なし。

心電図：心拍数81回/分、洞調律、I誘導に陰性T波を認めた。

心臓超音波所見：駆出率53.1%、僧帽弁閉鎖不全 (MR) I度、左室運動はdiffuse hypokinesisであった。

血液学的検査：WBC 5,800/ μ l、Hb 11.4 g/dl、HCT 32.3%、PLT 155,000/ μ l、T-Bil 0.6 mg/dl、GOT 16 IU/l、GPT 17 IU/l、LDH 197 IU/l、CPK 52 IU/l、BUN 23 mg/dl、Cr 0.8 mg/dl、Na 135 mEq/l、K 4.0 mEq/l、Cl 98 mEq/l、Ca 8.7 mg/dl、CRP 7.4。

合併疾患：糖尿病、高血圧。

2007年1月10日受付、2007年2月13日採用
福岡大学心臓血管外科
〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1

既往歴：特記なし。

CAG：LMT 90%狭窄，HL 90%狭窄，RCA #1 90%狭窄の主幹部+2枝病変。

以上より，IABPを挿入してあるが血行動態はやや安定していたため抗血小板薬の効果を少しでも減じて手術をすること，手術による出血をできるだけ減らすことを考え，手術を2日後に人工心肺非使用冠動脈バイパス術(OPCAB)を予定した。

手術所見：全身麻酔下に胸骨正中切開を行い，ハーモニックスカルペル(ジョンソン&ジョンソン，USA)を使用してスケルトナイズ法で左内胸動脈(LITA)を採取した。大伏在静脈は通常法により採取した。心膜切開後，右開胸および，LIMA sutureをかけて心臓を挙上^{2,3)}，スタビライザーはOctopus II(メドトロニック，USA)を使用した。全身ヘパリン投与後，LITAは*in situ*で左前下行枝(LAD) #8に8-0ポリプロピレン糸で連続縫合した。上行大動脈には術中エコー上，後面に内膜肥厚を認めただものの前面は問題なかったため，PASPORT(Cardica, Inc. USA)を2個使用して2カ所に中枢吻合を行った。その後，SVG-後側壁枝(PL) #14，SVG-後下行枝(PD) #4を行った。吻合は7-0ポリプロピレン糸で連続縫合した。プロタミンによりヘパリン中和後，濃厚赤血球(MAP) 12 u，新鮮凍結血漿(FFP) 8 u，血小板(PC) 20 uを輸血し，出血がおちついてきたところで閉胸し手術を終了した。出血量1,220 g，セルセーバー処理量

6,754 ml，同返血量1,299 mlであり，手術時間は5時間であった。

術後経過：手術後1時間の出血総量は290 mlとやや多めであったが，その後は1時間あたり30 ml程度と減少してきたため経過観察していたが，徐々にHbの低下とSpO₂の低下を認めたため胸部単純X線写真(図1)を施行したところ，右胸腔を認めたため，術後6時間目に右胸腔に20 Fr. トロッカーカテーテルを挿入し，800 mlの排液(血液)を認めた(図2)。しかし，その後も出血総量は100 ml/時間ほどを認め，術後14時間目には出血量を

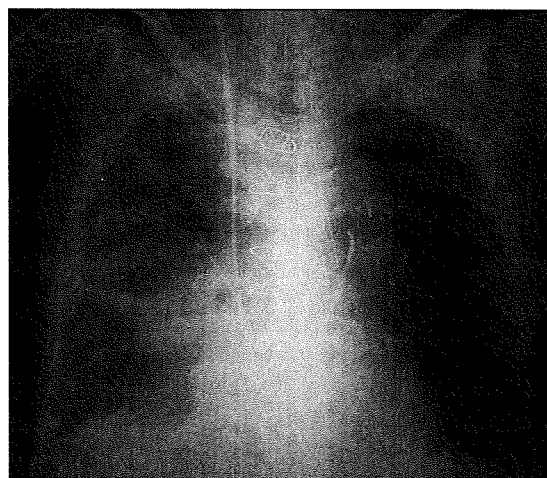


図1 胸部レントゲン写真
右胸腔に血胸を認めた。

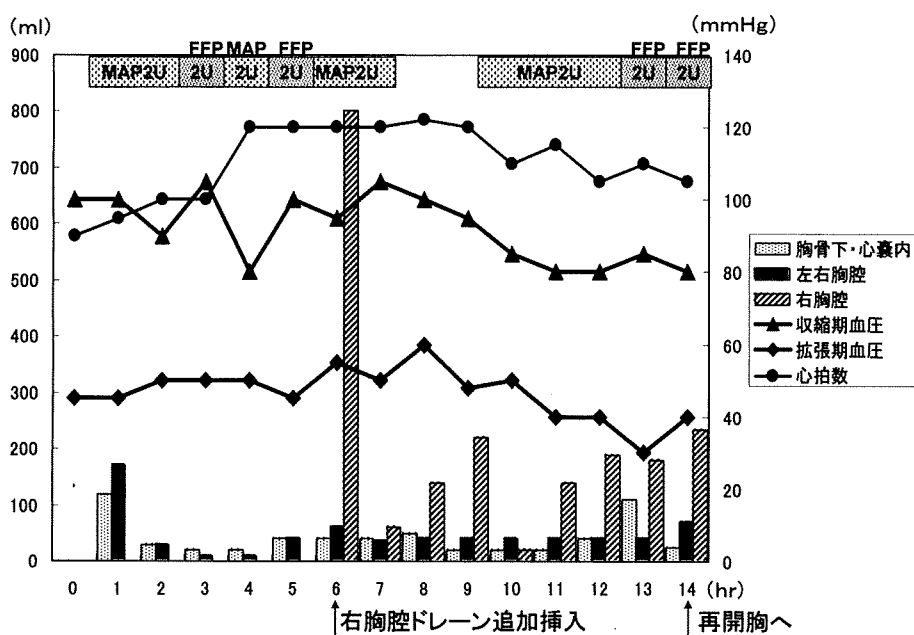


図2 出血量の推移(1)

再開胸止血術までに胸骨下・心嚢内から595 ml，左右胸腔から665 ml，右胸腔から1,985 ml出血し，出血量の合計3,245 mlであった。輸血は濃厚赤血球(MAP) 8 u，新鮮凍結血漿(FFP) 8 uを必要とした。

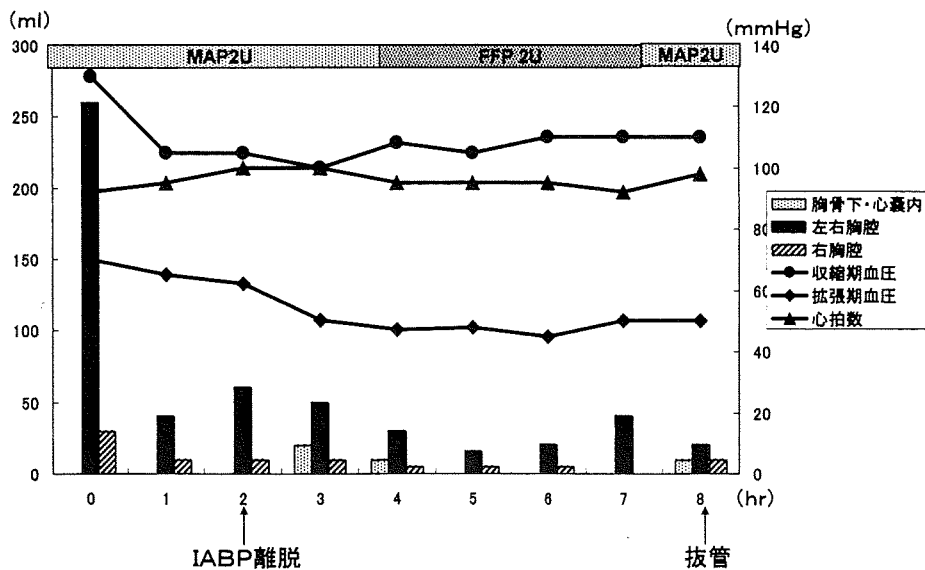


図3 出血量の推移(2)

再開胸止血術後は、出血もおちつき、血行動態も安定した。

300 ml/時間以上認めため、再開胸止血術にふみきった(図2)。この間、総出血量は3,245 mlに達し、MAP 8 u, FFP 8 uの輸血を行った。

再開胸止血術所見：前回の切開線に沿って開胸を行った。右胸腔内に凝血塊を850 g認めた。明らかな出血点は認めなかった。4,000 mlの生理食塩水で両胸腔と心嚢内を洗浄し、新たな出血点がないことを確認のうえ、閉胸した。術中にMAP 6 u, FFP 6 u, PC 20 uを輸血した。

再開胸止血術後経過：ICU帰室直後は、230 ml/時間の出血を認めたものの、その後はおちつき、再開胸止血術後2時間でIABPより離脱、再開胸止血術後8時間で抜管した(図3)。術後2日目にはICUを退出し、術後14日目に退院となった。再開胸止血術から抜管までの輸血はMAP 4 u, FFP 2 uであり、今回の輸血総量はMAP 36 u, FFP 36 u, PC 40 uであった。

考 察

われわれは、DES挿入後チクロピジン内服中の患者に対して緊急冠動脈バイパス術(CABG)を行い出血に難渋した症例を経験した。このような症例は海外でも散見されている。海外ではクロピドグレルが用いられているが、手術中、術後の出血に難渋したという報告があとを絶たない⁴⁻⁶⁾。しかしアスピリンについては、術前の継続投与に関して出血量の増加はあまりなく、術後の合併症の軽減にもなるとの報告⁷⁾もあり、当科においては継続投与のまま手術を行っている。

DESは、近年PCIで多く使用されており、ここ1年間で約10万本が日本において使用されている。報告では、Cypher™の再狭窄率は3.2%ともいわれており⁸⁾、LMT

を含めた病変においても積極的に使用されるようになってきている⁹⁾。その結果、チクロピジンを内服する患者は、爆発的に増えているものと思われる。今後はチクロピジン投与中の患者が外科で紹介されてくることは確実である。チクロピジンは、投与後2日目で血小板凝集の抑制に最大効果をきたし¹⁰⁾、投与中止後も血小板凝集能の回復に10日間にかかるとされている^{11,12)}。しかもDES挿入後は最低3カ月以上の投与が必要とされている。この場合、チクロピジン内服中の患者に対して、休薬は難しく、とくに緊急手術に対する対応は難しくなることが予想される。また、今後は日本においてもチクロピジンに代わり、もっと強力な抗血小板作用をもつクロピドグレルの使用頻度が増すものと考えられ、外科医にとっては脅威となるものと思われる。クロピドグレルは、チクロピジンと同じ臨床系統の新しいthienopyridine誘導体で、血小板凝集阻害薬と定義される。クロピドグレルの血小板作用は、とくにアデノシン-5'-二リン酸(ADP)誘導血小板凝集阻害にみられるとされており¹³⁾、投与後約6時間で最大効果を発揮する¹⁴⁾。文献によるとクロピドグレルの作用の微弱にアプロチニンが有効との報告も見受けられる^{15,16)}。その方法とは、200万単位を手術直前に単回投与し、200万単位を人工心肺(CPB)中に入れる。さらに50万単位/時間で手術中に持続投与するというもの¹⁵⁾と、200万単位を手術直前に単回投与し、200万単位をCPB終了時に単回投与するというものであった¹⁶⁾。今後の対策としてクロピドグレルと同じ臨床系統の誘導体のチクロピジンは、アプロチニンの投与が有効であるかもしれない。ただその投与量については、文献的には莫大な量であり、日本の実情に合っているとは考えにくい。また、チクロピジンに対する効果と

投与量には一定の見解はない。さらに OPCAB での投与についても、投与時期と投与量を考慮する必要がある、今後検討が必要と思われる。

結 語

今回、DES 挿入後に緊急 OPCAB を行った 1 例を経験した。手術中も出血が多く、止血に難渋し、結果として大量輸血と再開胸をすることとなった。再開胸でも、明らかな出血源を特定することはできなかった。DES の登場により、このような症例は増加することが考えられるため、今後の対策を考えていくことが必要と思われた。

文 献

- 厚生労働省医薬食品局：Cypher スtentと塩酸チクロピジン製剤の市販後安全対策の結果について。医薬品・医療機器等安全性情報 No. 218：1-3, 2005.
- Morishige, N., Hayashida, Y., Ito, N. et al. : Application of a new suture material called the U-Clip for composite and sequential grafting with off-pump coronary bypass surgery. *Heart Surg. Forum.* **9** : E 861-865, 2006.
- Tashiro, T., Nakamura, K., Morishige, N. et al. : Off-pump coronary artery bypass grafting in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J. Card. Surg.* **17** : 377-382, 2002.
- Kapetanakis, E. I., Medlam, D. A., Boyce, S. W. et al. : Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery : the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur. Heart J.* **26** : 576-583, 2005.
- Ascione, R., Ghosh, A., Rogers, C. A. et al. : In-hospital patients exposed to clopidogrel before coronary artery bypass graft surgery : a word of caution. *Ann. Thorac. Surg.* **79** : 1210-1216, 2005.
- Chu, M. W., Wilson, S. R., Novick, R. J. et al. : Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann. Thorac. Surg.* **78** : 1536-1541, 2004.
- Bybee, K. A., Powell, B. D., Valeti, U. et al. : Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation* **112** (9 Suppl.) : I 286-292, 2005.
- Moses, J. W., Leon, M. B., Popma, J. J. et al. : SIRIUS investigators : sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N. Engl. J. Med.* **349** : 1315-1323, 2003.
- Urban, P., Gershlick, A. H., Guagliumi, G. et al. : e-Cypher Investigators. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice : one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* **113** : 1434-1441, 2006.
- 紺野 衆, 高橋弘明, 渡辺活見ほか：抗血小板薬連続内服による血小板凝集能の経時的変動—粒子計測型血小板凝集能測定装置 (AG-10) による検討—。脳卒中 **19** : 340-348, 1997.
- Kuzniar, J., Splawinska, B., Malinga, K. et al. : Pharmacodynamics of ticlopidine : relation between dose and time of administration to platelet inhibition. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **34** : 357-361, 1996.
- Heptinstall, S., May, J. A., Glenn, J. R. et al. : Effects of ticlopidine administered to healthy volunteers on platelet function in whole blood. *Thromb. Haemost.* **74** : 1310-1315, 1995.
- Hollopeter, G., Jantzen, H. M., Vincent, D. et al. : Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* **409** : 202-207, 2001.
- 医薬品インタビューフォーム, 改訂第 2 版. 指定医薬品 処方せん医薬品 抗血小板剤 プラビックス錠 25 mg プラビックス錠 75 mg Plavix 硫酸クロピドグレル製剤. サノフィ・アベンティス, 2006, p. 18.
- Linden, J., Lindvall, G. and Sartipy, U. : Aprotinin decreases postoperative bleeding and number of transfusions in patients on clopidogrel undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* **112** (Suppl. I) : I-276-280, 2005.
- Lindvall, G., Sartipy, U. and van der Linden, J. : Aprotinin reduces bleeding and blood product use in patients treated with clopidogrel before coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* **80** : 922-927, 2005.

Clinical Utility of Highly Sensitive Measurement of the PIVKA-II in Anticoagulant Therapy Patients Treated with Warfarin

Hidehiko IWAHASHI, Mitsue IWAHASHI*, Michio KIMURA,
Ryuji ZAITSU, Tadashi TASHIRO and Takashi MORITA**

*Department of Cardiovascular Surgery and * Otsuka Clinic, Fukuoka, Japan and*

*** Department of Biochemistry, Meiji Pharmaceutical University, Tokyo, Japan*

Abstract : We studied the clinical utility of highly sensitive measurement of the PIVKA-II in anticoagulant therapy in patients receiving warfarin. From May 1997 until January 1999, 131 patients were examined. Group A consisted of 29 patients who were not treated with warfarin. Group B consisted of 102 patients who were given a mean warfarin dose of 2.6 ± 1.1 mg/day. The mean PIVKA-II levels were 25.5 ± 5.5 (mAU/ml) in group A and 17472.0 ± 8766.7 (mAU/ml) in group B. The PIVKA-II levels in group A showed lower values than in group B and the difference was significant ($p < 0.0001$). In group B, the PIVKA-II levels correlated with the prothrombin levels ($r = -0.59$, $p < 0.0001$). In addition, the PT-INR levels also correlated with the PIVKA-II levels ($r = 0.68$, $p < 0.0001$), and the TT levels correlated with The PIVKA-II levels ($r = 0.69$, $p < 0.0001$). The above findings showed PIVKA-II levels to closely correlate with the prothrombin levels, PT-INR and TT. In the relatively narrow PT-INR range of 2.0 to 3.0, the PIVKA-II concentration showed levels of 18383 to 32315 (mAU/ml), while the prothrombin concentration showed levels of 55.4 to 25.3 ($\mu\text{g/ml}$) and the TT concentration showed of 20.7 to 6.7 (%). In conclusion, the measurement of high sensitivity PIVKA-II is therefore considered to accurately reflect the coagulant system. These findings suggest that the measurement of highly sensitive measurement of the PIVKA-II appears to be an effective monitoring method for patients on warfarin therapy.

Key words : Warfarin, Anticoagulant therapy, PIVKA, Prothrombin level, Carinactivase-1

Introduction

Liver microsomal vitamin K-dependent glutamyl γ -carboxylase catalyzes the posttranslational conversion of glutamyl to γ -carboxyglutamyl residues in intracellular precursors of a limited number of blood coagulation proteins. The reduced form of Vitamin K functions as a cofactor in this modification, which confers to vitamin K-dependent proteins the Ca^{2+} binding properties required to express their biologic activity.¹⁾ It has been shown that 90% of the vitamin K store in the liver consists of menaquinones.²⁾ In anticoagulant ther-

apy patients, descarboxylated forms of vitamin K-dependent proteins are observed in human plasma.

The plasma concentration of des- γ -carboxy prothrombin is now considered to be a potential complementary diagnostic tool for anticoagulant therapy patients with warfarin. There is some evidence that this abnormal form of prothrombin found in the circulation originates from the liver in anticoagulant therapy patients with warfarin.

Warfarin, an oral anticoagulant drug, is thus considered to protect prothrombin from the γ -carboxylase in the region. In addition, this descarboxy prothrombin, called PIVKA-II, has no known biological activity.³⁾

Correspondence to : Hidehiko IWAHASHI, MD.PhD

Department of Cardiovascular surgery, Fukuoka University School of Medicine.

7-45-1 Nanakuma Jonan-ku Fukuoka, 814-0180, Japan.

TEL : +81-92-801-1011 (business) FAX : +81-92-873-2411 (business) E-mail : iwahashi@fukuoka-u.ac.jp

Results of the highly sensitive measurement of the PIVKA-II were compared with the prothrombin levels, the prothrombin time international normalized ratio (PT-INR) and the thrombotest (TT).

Material and methods

This study was conducted from May 1997 until January 1999. One hundred and thirty-one patients were examined. Blood samples were obtained from outpatients and in-hospital patients in Fukuoka University Hospital, who were divided into two groups. Group A consisted of 29 patients who were not treated with warfarin. They comprised 21 males and 8 females with a mean age of 66.4 ± 10.6 years (Table. 1). Group B was consisted with 102 patients who were given a mean warfarin dose of 2.6 ± 1.1 mg/day, and consisted of 47 males and 55 females with a mean age of 60.3 ± 10.5 years (Table. 2).

Blood sample

Three ml of blood were drawn in a vacuum tube with citric acid. The blood was centrifuged for 10 minutes at 3,000 revolutions per minute, and blood

Table 1. Clinical characteristics of the patients without warfarin (group A)

Total (cases)	29
Mean age (years)	66.4 ± 10.6
Gender	Male ; 21 : female ; 8
CABG (cases)	29

CABG : Coronary artery bypass grafting

Table 2. Clinical characteristics of the patients with warfarin (group B)

Total (cases)	102
Mean age (years)	60.3 ± 10.6
Gender	Male ; 47 : female ; 55
Dose of warfarin (mg/day)	2.6 ± 1.1
MVR (cases)	47
AVR (cases)	35
DVR (cases)	16
TVR (cases)	1
CABG (cases)	1
ASO (cases)	2

MVR ; mitral valve replacement, AVR ; aortic valve replacement, DVR ; double (mitral and aortic) valves replacement, CABG ; coronary artery bypass grafting, ASO ; arteriosclerosis obliterans

the plasma was thus collected.

Quantification of PIVKA-II

The PIVKA-II levels were all measured using an electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) (PICOLUMI8220 ; Eisai, Tokyo, Japan). The PIVKA-II reagent used in this study was MU-3 (Eisai, Tokyo, Japan).

Quantification of the prothrombin level

In 1996, Yamada et al.⁴⁾ reported carinactivase-1 (CA-1), Ca^{2+} -dependent prothrombin activator, which allows us to determine the prothrombin levels. This activator was isolated from the venom of *Echis carinatus leucogaster* and activates the Gla-domain form of prothrombin.

Ten- μ l aliquots of blood plasma (tenfold-diluted with 20 mM Tris-HCl, 140 mM NaCl, pH7.5 TBS containing 1 mg/ml bovine serum albumin (TBS/BSA)) were mixed with 80 μ l of containing 3 mM $CaCl_2$, and 0.31 mM Boc-Val-Pro-Arg-pNA and incubated at 37°C for an appropriate length of time (usually 5 minutes for routine assays). Next, 10 μ l of 2.5 nM CA-1 were added. The amount of thrombin generated was quantified by measuring the initial velocity of p-nitroaniline liberation at 405 nm with a kinetic plate reader (MICROPLATE READER, BIO-RAD, Tokyo, Japan), with pure human prothrombin as the standard.

Quantification of PT-INR and TT

The PT and TT were all measured using the CA-5000 (Sysmex, Tokyo, Japan). The PT reagent used in this study was Thromborel-S (ISI : 1.08) (BEHRING). In addition, the TT reagent was Trombotest owren (NYCOMED).

Statistical analysis

A statistical analysis was performed using Mann-Whitney's U-test. Statistically significant differences were assumed at $P < 0.05$. The mean value was taken as the mean \pm standard deviation.

Results

The mean of PIVKA-II levels were 25.5 ± 5.5 (mAU/ml) in group A and 17472.0 ± 8766.7 (mAU/ml) in group B. The PIVKA-II levels in

group A showed a lower value than in group B and the difference was significant ($p < 0.0001$). The mean prothrombin levels were 113.5 ± 19.3 ($\mu\text{g/ml}$) in group A and 57.4 ± 20.9 ($\mu\text{g/ml}$) in group B. The prothrombin levels in group A were significantly higher than in group B ($p < 0.0001$). The PT values were significantly lower in group A than in group B, the TT values were significantly higher in group A than in group B (Table. 3).

We next examined that relationship between the PIVKA-II levels and another coagulant test (prothrombin levels, PT-INR and TT) in Group B. The PIVKA-II levels correlated with the prothrombin levels ($y = -245.9x + 31581.5$, $r = -0.59$, $p < 0.0001$) (Fig. 1). In addition, the PT-INR correlated with the PIVKA-II levels ($y = 13931.9x + 9480.6$, $r = 0.68$, $p < 0.0001$) (Fig. 2), the TT corre-

lated with the PIVKA-II levels ($y = -507.4x + 28896.4$, $r = 0.69$, $p < 0.0001$) (Fig. 3). Regarding the PIVKA-II levels, the above findings showed that the PIVKA-II levels correlated closely with the prothrombin levels, PT-INR and TT.

In this study, we prepared a chart with the PT-INR equivalents to the PIVKA-II levels, the prothrombin levels and TT. An example of this chart is shown in Table 4.

It is said that the therapeutic range for PT-INR range from 2.0-3.0 in anticoagulant therapy with warfarin. In this study, in the relatively narrow range of PT-INR of 2.0 to 3.0, the PIVKA-II showed of 18383 to 32315 (mAU/ml), the prothrombin levels showed of 55.4 to 25.3 ($\mu\text{g/ml}$) and TT showed of 20.7 to 6.7 (%).

Table 3. Comparison of the results of the two groups

	Group A (n=29)	Group B (n=102)	P-Value
PIVKA-II (mAU/ml)	25.5 ± 5.5	17472.0 ± 8766.7	< 0.0001
Prothrombin level ($\mu\text{g/ml}$)	113.5 ± 19.3	57.4 ± 20.9	< 0.0001
PT-INR	1.0 ± 0.1	1.9 ± 0.4	< 0.0001
TT (%)	123.6 ± 21.8	22.5 ± 12.0	< 0.0001

PIVKA-II ; protein induced vitamin-K absence-II, PT-INR ; prothrombin time international normalized ratio, TT ; Thrombotest

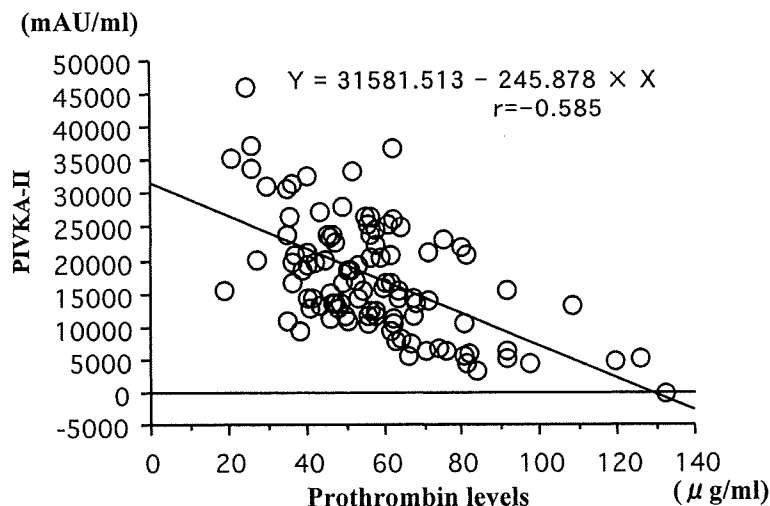


Fig. 1. The relationship between the PIVKA-II levels and the prothrombin levels in group B. The PIVKA-II levels correlated with the prothrombin levels ($y = -245.9x + 31581.5$, $r = -0.59$, $p < 0.0001$)

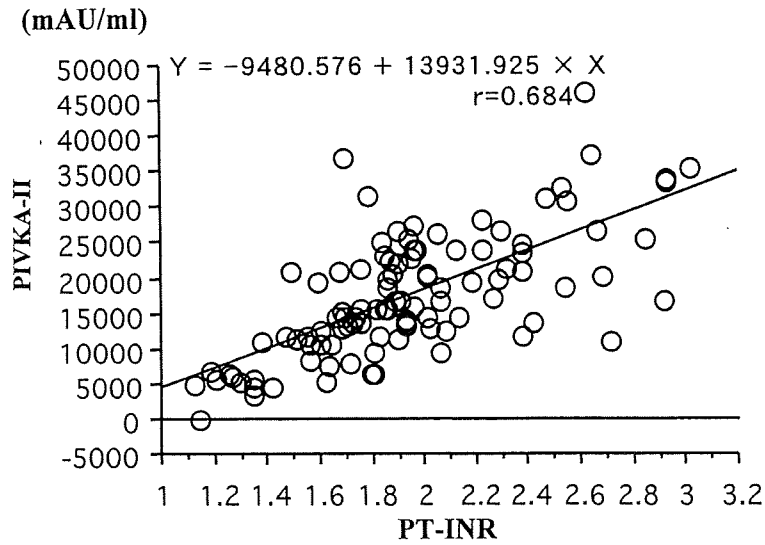


Fig. 2. The relationship between the PIVKA-II levels and PT-INR in group B. The PT-INR correlated with the PIVKA-II levels ($y = 13931.9x + 9480.6$, $r = 0.68$, $p < 0.0001$)

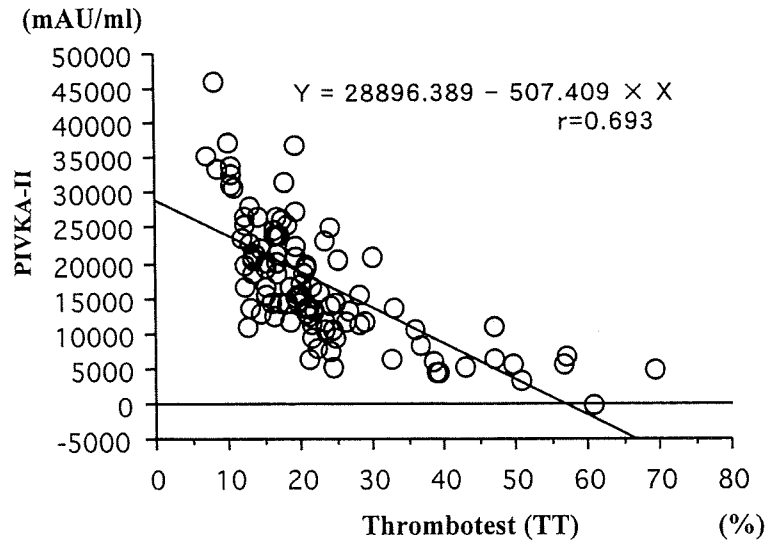


Fig. 3. The relationship between the PIVKA-II levels and TT in group B. The TT correlated with the PIVKA-II levels ($y = -507.4x + 28896.4$, $r = 0.69$, $p < 0.0001$)

Discussion

Table 4. Control area for anticoagulant therapy with warfarin

PT-INR	2.0-3.0
TT (%)	20.3-6.7
Prothrombin level ($\mu\text{m/ml}$)	55.4-25.3
PIVKA-II (mAU/ml)	18383-32315

PT-INR ; prothrombin time international normalized ratio, TT ; Thrombotest, PIVKA-II ; protein induced vitamin-K absence-II

Warfarin is widely used for anticoagulant therapy patients. Warfarin blocks the carboxylation system, thus preventing the formation of r-carboxyglutamic acid residues. For coagulant factor II, VII, K and X, this decreases their capacity to bind with phospholipids for activation.⁵⁾ Both the prothrombin time (PT) and TT have so far been used to monitor the therapeutic level of war-

farin. However, both hemorrhaging and thrombosis still often occur despite such careful monitoring.^{6,7)} The PT examines coagulant factors II, V, VII, X and fibrinogen. In addition, the TT and the Hepaplastin test (HPT) examine vitamin K-dependent coagulant factors II, VII and X. The activity of coagulant factor IX can not be determined by these two measurements. Therefore, Xi reported that coagulation factors VII, IX and X may have an effect on the prothrombinase activity when these concentrations are lower than 5%, 20% and 30%, respectively.⁸⁾ Kornberg reported that the prothrombin concentrations more accurately reflect the antithrombotic effect of warfarin than the PT.⁹⁾ Furie et al. has recently developed a new assay method to determine the prothrombin levels using a radioimmunoassay.^{10,11)} However, this method is very time consuming and thus is not yet practical for clinical use. In 1996, Yamada et al.⁴⁾ reported the use of carinactivase-1 (CA-1), a Ca^{2+} -dependent prothrombin activator, to determine the prothrombin levels. This activator was isolated from the venom of *Echis carinatus leucogaster* and activates a Gla-domain form of prothrombin. However, this method is also not practical for clinical use. PIVKA-II is an abnormal prothrombin. After starting anticoagulant therapy with warfarin, the prothrombin levels considered to decrease while the PIVKA-II levels are thought to increase. In this study, the PIVKA-II correlated with prothrombin levels, as well as the PT-INR and TT. The PT-INR ranged from 2.0–3.0 and these levels are considered to correlate with the ranges of 18383–32315 (mAU/ml) for the PIVKA-II levels and 55.4–25.3 ($\mu\text{g/ml}$) for the prothrombin levels and 20.7–6.7 (%) for the TT. The measurement of high sensitivity PIVKA-II is therefore considered to accurately reflect the state of the human coagulant system. This method is also easy to perform and thus is considered to be practical for clinical use. Basis on these preliminary data, we consider the measurement of high sensitivity PIVKA-II levels to be an effective monitoring method for patients on warfarin therapy.

Conclusions

We studied the clinical utility of measuring the

high sensitivity PIVKA-II levels in anticoagulant therapy patients receiving warfarin. The PIVKA-II levels closely correlated with the prothrombin levels, the PT-INR and TT. The measurement of high sensitivity PIVKA-II is therefore considered to accurately examine the human coagulant system. We therefore consider the highly sensitive measurement of the PIVKA-II levels to be an effective monitoring method for patients receiving warfarin therapy.

Acknowledgment

We are most grateful to our colleagues at Fukuoka University Hospital for allowing us access to their patients. We also thank Mr. Naoki Magario (Eisai Co., Ltd).

References

- 1) Huisse MG, Leclercq M, Belghiti F, Huisse MG, Leclercq M, Belghiti J, Flejou JF, Suttie JW, Bezeaud A, Stafford DW, Guillin MC: Mechanism of the abnormal vitamin K-dependent γ -carboxylation process in human hepatocellular carcinomas. *Cancer* 74: 1533–1541, 1994.
- 2) Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD, Coleman MS, Furie B: Des- γ -carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinomas. *N Engl Med* 310: 1427–1431, 1984.
- 3) Yamada D, Morita T: CA-1 methods, a novel assay for quantification of normal prothrombin using a Ca^{2+} -dependent prothrombin activator, carinactivase-1. *Thrombosis Research* 94: 221–226, 1999.
- 4) Yamada D, Sekiya F, Morita T: Isolation and characterization of carinactivase, a novel prothrombin activator in *Echis carinatus* venom with a unique catalytic mechanism. *J. Biochem* 271: 5200–5207, 1996.
- 5) Wessler S, Gitel SN: Warfarin. *N Engl Med* 311: 645–652, 1984.
- 6) Robert AO, Paul MA, Lois SL: Studies on the Coumarin anticoagulant drug: A comparison of the pharmacodynamics of dicumarol and warfarin in man. *Tromb Diathesis Haemorr.* 1: 1–22, 1964.
- 7) Shetty HGM, Fennerty AG, Routledge PA: Clinical pharmacokinetic consideration in the control of oral anticoagulant therapy. *Clin. Pharmacokinetics* 16: 238–253, 1989.
- 8) Xi M, Beguin S, Hemker HC: The relative importance of the factor II, VII, IX and X for the prothrombinase activity in plasma of orally anticoagulated patients.

Thromb Haemostasis. 62 : 788-791, 1989.

- 9) Kornberg A, Francis CW, Pellegrini VD Jr, Gabriel KR, Marder VJ. : Comparison of native prothrombin antigen the prothrombin time for monotoring oral anticoagulant prophylaxis. Circulation 88 : 454-460, 1993.
- 10) Furie B, Liebman HA, Blanchard RA, Coleman MS, Kruger SF, Furie BC. : Comparison of the native prothrombin antigen and prothrombin time for moni-
toring oral anticoagulant therapy. Blood. 64 : 445-451, 1984.
- 11) Furie B, Diuguid CF, Jacobs M, Diuguid DL, Furie BC. : Randomized prospective trial comparing the native prothrombin antigen with the prothrombin time for monitoring oral anticoagulant therapy. Blood. 75 : 344-349, 1990.

(Received on January 9, 2007,
Accepted on March 14, 2007)

The 1st Lung Transplantation from Brain Dead Donor at Fukuoka University Hospital

Takeshi SHIRAISHI¹⁾, Masafumi HIRATSUKA¹⁾, Mitsuteru MUNAKATA¹⁾,
Satoshi MAKIHATA¹⁾, Jun YANAGISAWA¹⁾, Yasuteru YOSHINAGA¹⁾,
Satoshi YAMAMOTO¹⁾, Akinori IWASAKI¹⁾, Yasushi YAMAUCHI²⁾,
Kouji MIKAMI²⁾, Tomoaki NORITOMI²⁾, Yu-ichi YAMASHITA²⁾,
Takashige KURAKI³⁾, Kentaro WATANABE³⁾, Hideto SAKOH⁴⁾,
Hiroaki NISHIKAWA⁴⁾, Keijiro SAKU⁴⁾, Yasushi TAKAMATSU⁵⁾,
Shin-ichi WAKAMATSU⁵⁾, Kazuo TAMURA⁵⁾, Masanobu YASUMOTO⁶⁾,
Takamitsu HAMADA⁶⁾, Shigenori IWAKIRI⁶⁾, Kazuo HIGA⁶⁾,
Mami SAKAMOTO⁷⁾, Noritsugu MORISHIGE⁸⁾, Hidehiko IWAHASHI⁸⁾,
Tadashi TASHIRO⁸⁾, Masaki KUBOTA⁹⁾, Takao IWASAKI⁹⁾,
Kazuki NABESHIMA¹⁰⁾, Manami TAKAISHI¹¹⁾ and Takayuki SHIRAKUSA¹⁾

¹⁾ Lung Transplantation Service at the Department of Thoracic, Endocrine and Pediatric Surgery

²⁾ Department of Gastroenterological Surgery

³⁾ Department of Respiratory Medicine

⁴⁾ Department of Cardiology

⁵⁾ First Department of Internal Medicine

⁶⁾ Department of Anesthesiology

⁷⁾ Fukuoka University Hospital Nursing Service

⁸⁾ Department of Cardiovascular Surgery

⁹⁾ Department of Rehabilitation

¹⁰⁾ Department of Surgical Pathology

¹¹⁾ Fukuoka University Hospital Transplant Coordinator, Fukuoka University School of Medicine and Hospital, Fukuoka, Japan

Abstract: On July 1st 2005, the lung transplantation service at Fukuoka University Hospital was officially authorized to perform clinical lung transplantations from brain dead donors and therefore started to gather possible transplant candidates for the Japan Organ Transplant Network(JOTNW) waiting list. On October 28th 2006 a lung graft from a brain dead donor in Fukuushima prefecture was identified which suitably matched one of the Fukuoka candidates and therefore a left lung transplantation was performed immediately after the long range transport of the lung graft from the donor hospital. After the transplantation operation was performed, the postoperative course was uneventful and the recipient was discharged from hospital 60-days after surgery. The patient required continuous high dose oxygen inhalation 24 hours a day before transplant, however, he became free from oxygen support by 30 days after surgery. The postoperative performance status of the recipient had shown a dramatic improvement at the time of discharge. He is now preparing to make a full return to his previous work and social life.

Key words: Lung transplantation, Brain dead donor, Bronchiolitis obliterans, GVHD, PBSCT

福岡大学における第一例目の脳死肺移植

白石 武史 ¹⁾	平塚 昌文 ¹⁾	宗像 光輝 ¹⁾
巻幡 聡 ¹⁾	柳沢 純 ¹⁾	吉永 康熙 ¹⁾
山本 聡 ¹⁾	岩崎 昭憲 ¹⁾	山内 靖 ²⁾
三上 公治 ²⁾	乗富 智明 ²⁾	山下 裕一 ²⁾
久良木隆繁 ³⁾	渡辺憲太郎 ³⁾	佐光 英人 ⁴⁾
西川 宏明 ⁴⁾	朔 啓二郎 ⁴⁾	高松 泰 ⁵⁾
若松 信一 ⁵⁾	田村 和夫 ⁵⁾	安元 正信 ⁶⁾
濱田 孝光 ⁶⁾	岩切 重憲 ⁶⁾	比嘉 和夫 ⁶⁾
坂本 真美 ⁷⁾	森重 徳継 ⁸⁾	岩橋 英彦 ⁸⁾
田代 忠 ⁸⁾	久保田正樹 ⁹⁾	岩崎 敬雄 ⁹⁾
鍋島 一樹 ¹⁰⁾	高石真奈美 ¹¹⁾	白日 高歩 ¹¹⁾

- 1) 福岡大学医学部外科学教室 呼吸器・乳腺内分泌・小児外科部門 肺移植チーム
- 2) 福岡大学医学部外科学教室 消化器外科部門肝移植チーム
- 3) 福岡大学病院呼吸器科
- 4) 福岡大学病院循環器科
- 5) 福岡大学病院血液糖尿病科
- 6) 福岡大学病院麻酔科・SICU
- 7) 福岡大学病院手術室看護部
- 8) 福岡大学医学部心臓血管外科
- 9) 福岡大学医学部リハビリテーション部
- 10) 福岡大学病院病理部
- 11) 福岡大学病院看護部臓器移植コーディネーター

要旨: 福岡大学病院は2005年6月に心肺移植関連学会協議会により脳死肺移植の実施設認定を受けた。同年7月より九州一円より希望患者を受け入れ、厳重な評価の後に患者登録を行ってきたが、2006年10月28日に福島県で発生した脳死臓器提供者の肺が福岡大学病院より登録した待機患者と適合することが明らかとなり、同日中に脳死左肺移植手術を実施した。術後は極めて安定して推移し、患者は術後60日目に自宅への退院を果たした。術前は毎分5Lの酸素吸入を要し移動には電動車いすを必要とする状態であったが、退院時は酸素を必要とせず独歩での退院であった。この患者は現在、復職を含めた社会復帰の為に外来でリハビリテーションを実施中である。

索引用語: 肺移植, 脳死肺移植, 造血幹細胞移植, 閉塞性細気管支炎, 移植片対宿主病

はじめに

わが国における脳死臓器移植は諸外国に遅れること10数年、1997年の「臓器移植法」制定を以って開始された。当初は心肺移植関連学会協議会による審査を受け、これを認められた4大学すなわち東北大学・大阪大学・京都大学・岡山大学の医学部付属病院のみが実施施設として認定された。脳死移植臓器は日本臓器移植ネットワーク (Japan Organ Transplant Network: JOTNW) による脳死判定やマッチング (提供臓器と移植を受ける人 [レシピエント] との適合性評価) 等に関する厳格な管

理の下でこれら認定施設のみ臓器が配分される為、認定施設以外では脳死臓器移植を実施することは不可能である。これら施設における初期の安定した肺移植成績により2005年6月には認定施設が拡大されることとなり、福岡大学は厳重な審査の結果脳死肺移植実施施設として追加認定を受けた。これにより福岡大学病院は九州地方における肺移植施設として移植希望患者を九州一円より受け入れ、厳重な検査評価の後に移植適応基準を満たす患者のJOTNWへの登録を開始した。

2006年10月28日未明に福島県で発生した脳死臓器提供者の肺が福岡大学病院より登録した一人の待機患者と適合することが明らかとなり、同日中に福岡大学第一例目

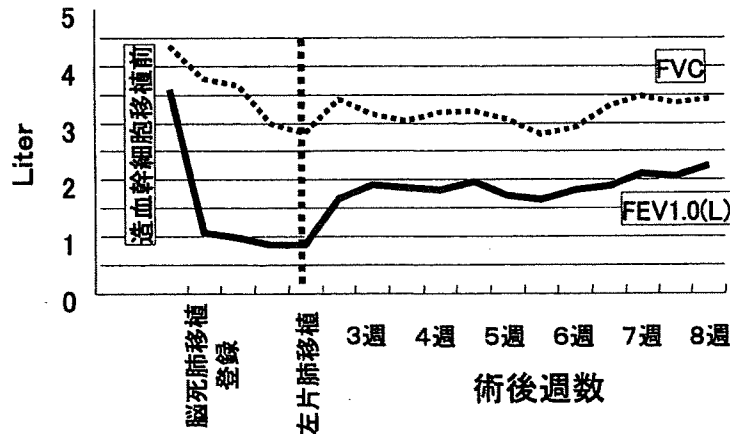


図-1 術前および術後肺機能の推移
FEV1.0: 一秒量 FVC: 努力肺活量

の脳死左肺移植手術が実施された。本報告は福岡大学病院における臓器移植関連各科の総力を挙げて取り組み、成功裏に終わったこの脳死肺移植症例の治療経緯である。

症 例

肺移植適応の理由に関する病歴

移植時32歳の男性。28歳時に原因不明の汎血球減少症および脾腫を来し、脾原発悪性リンパ腫を疑われ脾摘出術を施行。悪性リンパ腫(T cell type)と診断された。29歳時にリンパ腫の骨髄浸潤が確認され THP-COP 療法(プレドニン・エンドキサン・オンコビン・ピノルビン)を開始された。その後、DOP 療法(オンコビン・ペプロマイシン・デカドロン)、CHASE 療法(エトボシド・シタラビン・シクロフォスファミド・デキサメタゾン)を施行されたが病勢のコントロールに至らず、30歳時に HLA 適合の実姉から造血幹細胞移植を受けた。移植後の急性期には消化管・皮膚に GVHD(Graft versus Host Disease)を来したものの造血幹細胞移植後27日目の骨髄穿刺では正常造血の回復が認められ染色体検査では98%が XX シグナルを示しドナー幹細胞の生着が確認された。その後患者は完全寛解状態に入り外来通院を続けていたが、31歳時(造血幹細胞移植後11カ月目)に急激な呼吸困難感・頸部および縦隔気腫を来し救急搬送された。肺に対する GVHD としての閉塞性細気管支炎の発症と考えステロイドパルス療法が施行され、症状はやや改善したものの呼吸困難は持続し呼吸機能検査上、FVC=3.53L(74%)、FEV1.0=1.31L(31%)の高度閉塞性呼吸障害を示した。その後閉塞性細気管支炎の進行抑制の為にタクロリムスによる免疫抑制療法が

加わったにもかかわらず呼吸機能の低下は制御できず、閉塞性細気管支炎発症の1カ月後には FEV1.0=1.07L(26%)に至り在宅酸素療法が開始された。呼吸不全の進行の状況を図-1 に示す。

肺移植適応評価

本症例は福岡大学肺移植検討会(福岡大学外科・呼吸器科・血液糖尿病科)で肺移植の適応ありと判定され、この後に中央肺移植検討会にデータを送付し公的な審査を受けた後、2006年1月23日に正式に脳死肺移植待機患者として認められた。患者はこの後、福岡大学病院において血液内科・呼吸器科・外科による注意深い外来観察を受けながら脳死臓器提供を待った。

移植実施決定まで

2006年10月28日(待機期間278日目)、午前02時21分、JOTNWより福岡大学肺移植チーム宛に脳死肺提供の第一報があった。福島県いわき市の30歳男性からの提供であり、医学的理由で右肺は移植に耐えられないが左肺のみであれば移植可能である、また適合条件を満たした待機患者が他の肺移植実施施設にも在り福岡大学の候補者はその時点で第3候補であるという内容であった。肺移植チームは急ぎ病院へ集合し、あらかじめ定められたマニュアルに沿って準備を開始した。午前02時33分に受けた第2報では他の施設の待機患者が2名とも医学的理由で移植を断念したため福岡大学の適合患者が第1候補に上がったということであった。

JOTNW への最終的な意思確認の発信は午前03時40分に行った。福岡大学外科肺移植チームおよび肝移植チームの4名からなる臓器摘出チームは福岡空港発羽田行き初発便で摘出病院へ向け出発し、レシピエントチー

ムは院内に残り 移植手術の準備を開始した。

術 後 経 過

ドナーチーム

ドナーチームは手術機材、臓器保存液、冷却用スラッシュアイス、手術用消耗品等の大量の機材を持参して摘出病院に向かい、現地で心臓・肝臓・腎臓・脾のチームと摘出手順に関する打ち合わせをした後、左肺グラフトを摘出した。大動脈遮断時刻は15時36分であった。帰路は二組に分かれ臓器搬送グループは福島県警察車両先導のタクシーで福島空港へ向かい、福島空港からはチャーター機(プロペラ機)で福岡空港へ帰着した。ドナーチームの別の一組はドナーの御遺体の縫合およびお見送りの為福島に残留し、翌日帰福した。

レシピエントチーム

学内に残ったレシピエントチームは移植準備を開始し、麻酔科・心臓血管外科・手術部・呼吸器科等の関連各科と術中術後に関し詳細な打ち合わせを繰り返した。福岡大学へのドナー肺到着が20時30分頃の予測である旨の連絡を受け、レシピエント手術開始を18時30分とした。ドナーチーム・レシピエントチームの作業時系列を図-2に示す。

左片肺移植手術(図-3 a, b)

レシピエント手術はドナー班から寄せられる逐次の情報に従い、移植臓器の虚血時間を最小限に止めかつレシピエントの麻酔時間が可及的に短くなるよう配慮しながら行われた。左肺門を剥離し肺動静脈および気管支を分離して肺切除が可能な状態とした段階でドナー肺の到着を待ち、到着後直ちに移植を行った。気管支・肺静脈・肺動脈の順に吻合し、気管支は4-0 PDS糸により膜様部は連続、軟骨部は結節縫合で吻合し、肺静脈および肺動脈は5-0 Prolene糸で2点吊り上げによる連続縫合で吻合した。移植操作中の体外循環は、必要に応じて大腿動静脈送脱血によるPCPS(Percutaneous Cardiopulmonary Support)で行う予定とし心臓外科チームには術中待機を依頼したが、患者は移植手術中分離肺換気による右肺単独換気で十分な酸素化能および心機能を示し、実際には補助体外循環は必要なかった。吻合終了後、左房からエア抜きを行いながら血行遮断を解除し、同時に麻酔科に再換気開始および肺血管抵抗減弱の為に一酸化窒素(15ppm)、プロスタグランディンの持続投与開始を依頼した。移植肺は良好に換気を開始し、虚血再還流障害に伴う肺浮腫を来すことなく順調に機能した。ドナー大動脈遮断から移植終了後の血行遮断解除に至る総虚血時間は7時間16分、移植開始から血行遮断解除までの温阻血時間は1時間31分であった(図-2)。

患者は高度気腫性肺疾患であり、正常に近いコンプライアンスを持った移植肺と病的に上昇したコンプライアンスを持った自己肺(右)を個別に有効換気させる為、術後早期は分離肺換気チューブを挿入した状態で2台の人工呼吸器を用い左右肺別換気を行った。循環動態は術後早期より安定しており、術翌日より免疫抑制剤としてタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、ステロイドを使用した。術後4日目に人工呼吸器から離脱し気管チューブを抜管した。術後7日目と14日目に強い全身倦怠感とレントゲン上移植肺の透過性低下および軽度の発熱を認め急性拒絶反応と診断したが、ステロイドパルス療法でいずれも問題なく改善した。感染に関しては術後7日目の喀痰培養より緑膿菌およびメチシリン耐性ブドウ球菌の発育を認めたが、感染症状を伴わなかった為抗生物質の投与は行わず経過を観察した。リハビリテーションは気管チューブ抜管直後より呼吸訓練およびベッド上での筋力トレーニングを開始し、14日目には病棟内歩行を出来るまでに改善した。拒絶反応の病理学的検索は2度目の急性拒絶反応の治療が終了した直後の18日目と53日目に気管支鏡肺生検により施行したがいずれも拒絶反応を全く認めないA-0判定であった。酸素投与は術後1カ月の時点で完全にOffとした。呼吸機能は漸次改善し、移植3カ月前には0.85L(20%)まで低下していた一秒量(率)は移植後2カ月目で2.26L(54%)まで改善した(図-1)。これに伴い運動能も極めて向上し、移植直前は5L酸素を吸入してもなお移動は電動車いすを必要とし、着衣や簡単な日常動作でも強い呼吸困難を伴うHugh-Jones IV度であったのが、術後2カ月目には酸素吸入を必要とせず充分な自力歩行および日常生活での自立が可能となった(Hugh-Jones II度)。患者は就職を含めた日常生活への復帰に強い意欲を見せながら術後60日目に酸素吸入なしの独歩で退院した。

考 察

臨床肺移植の現実的な成功例は移植後10カ月の生存を果たした1971年のDeromの報告と思われる¹⁾。しかし適切な免疫抑制療法が未開発であったことに加え高率に発生した気管支吻合部関連の合併症のため、その後多くの研究者は肺移植そのものに否定的であった。しかしトロント総合病院のCooperらがシクロスポリンが使用可能となった1980年代初めに拘束性肺疾患に対する片肺移植から開始した肺移植プログラムを次々と成功させ、実施件数は瞬く間に上昇した²⁾⁻⁵⁾。1993年には全世界での年間実施例が1000件を超える状況となり、終末期呼吸不

レシピエントチーム	時刻	ドナーチーム
02:21 JOTより臓器提供に関する第一報 02:40 候補患者へインフォームドコンセント開始 03:40 JOTへ移植実施意思を最終返答	02:00	人員確保・持参機材チェック・保存液梱包・JOT事務局と臓器提供病院までの行程チェック・交通機関への座席確保
04:00 患者入院	04:00	
		05:30 タクシー2台で福岡大学病院を出発
	06:00	07:05 福岡空港発羽田行き定期便搭乘
08:30 移植の最終意思確認(患者および家族)	08:00	08:40 羽田空港着→タクシーへ乗り換え
09:00 第一回目術前カンファレンス 移植へむけての概要説明(外科・麻酔科・心臓血管外科・体外循環技師・手術部)	09:00	
10:15 病院事務カンファレンス(情報公開・情報保護・緊急車両供出に関して)	10:00	10:00 上野駅よりJRへ乗り換え
11:30 先着した東北大学チームより移植予定肺の状況報告「レントゲンおよび気管支鏡所見上、左肺は移植可能と思われる」	12:00	12:06 いわき駅着→タクシーへ乗り換え 12:20 臓器提供先病院着 13:00 他の臓器チームと摘出ミーティング
13:15 第二回目術前カンファレンス 体外循環方針の確認(外科・麻酔科・心臓血管外科・体外循環技師・手術部)	14:00	14:20 ドナー執刀開始
15:00 第三回目術前カンファレンス 手術手順に関する最終決定説明(外科・手術部) 16:00 レシピエント手術室搬入	16:00	15:36 ドナー大動脈遮断 15:56 ドナー肺摘出 16:35 摘出病院発・福島県警により福島空港へ 17:45 チャーター機で福島空港離陸
18:36 レシピエント手術開始 19:00 肺門剥離操作終了 (ドナー到着待ちの為手術操作休止)	18:00	
20:53 左肺全摘完了・移植開始	20:00	20:30 福岡空港到着 20:50 福岡大学病院へ到着
22:52 移植肺へ血流再開(虚血時間 07:16)	22:00	
23:59 手術終了	24:00	
25:03 ICU入室		

図-2 脳死肺移植実施に至る手順



図-3 a 手術写真
吻合準備中(血管トリミング)の左肺グラフト



図-3 b 移植手術場面

全に対する有効な治療手段の一つとして定着した。一方わが国では脳死臓器移植そのものの開始が諸外国より遅れ、1997年の臓器移植法制定を持ってこれが開始された。開始当初は制限された指定施設(東北大学・京都大学・大阪大学・岡山大学)のみが脳死肺移植の実施を認められ、これら施設を通じて臓器待機登録を行った患者のみが JOTNW より脳死臓器の提供を受けられるシステムであった。わが国における実際の肺移植は1998年岡

山大学における生体両側下葉移植として開始され、脳死肺移植の第一例目は2000年3月に実施された。このときドナー肺は左右に分離され大阪大学と東北大学へ送られそれぞれ片肺移植として別個の患者に移植された^{6)・8)}。

わが国における肺移植はその後伸び悩む脳死臓器提供数に苦慮しつつも生体肺移植をオプションに加えることにより順調に発展し、先行諸外国と比肩する長期生存率を達成している(図-4)。次第に日本全国に肺移植に対

日本の肺移植生存率 (n = 87)

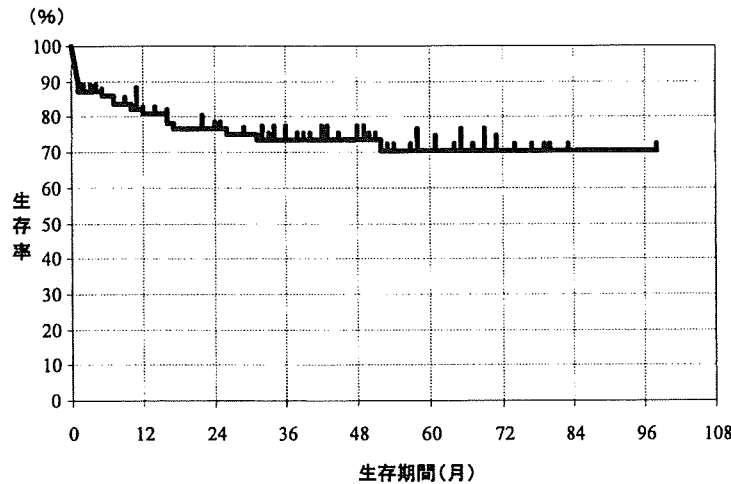


図-4 a わが国の肺移植成績
全移植成績
1 Y: 80.9%, 2 Y: 76.6%, 3 Y: 73.5%, 4 Y: 73.5%, 5 Y: 70.5%

日本の肺移植生存率
脳死肺移植 (n = 30) vs 生体肺移植 (n = 57)

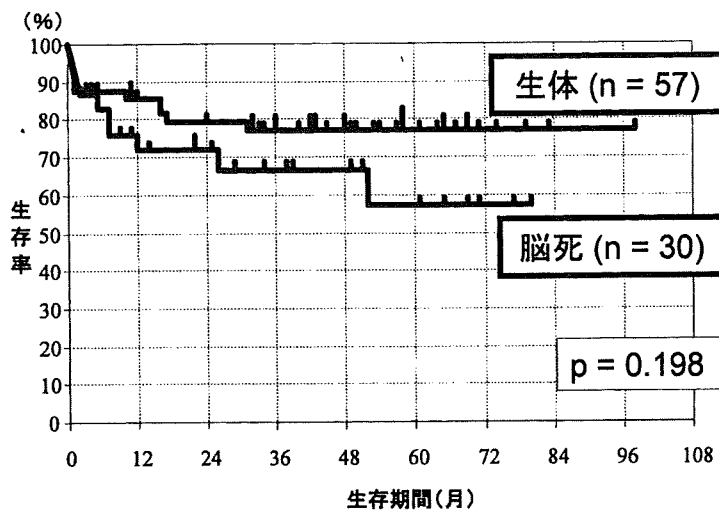


図-4 b 脳死肺移植・生体肺移植別成績
日本の生体肺移植 (n=57) vs 脳死肺移植 (n=30), 生体肺移植の5年生存率は77.1%, 脳死肺移植の5年生存率は57.2%

する需要が高まり、先行4施設のみでは地域的偏りが著しい状況となった為、2005年に新規実施施設として福岡大学・獨協大学・千葉大学・長崎大学が指定された。

今回我々が経験した移植は臓器移植法に基づくわが国48件目の脳死臓器提供によるものであり、脳死肺移植としては29例目となる。また第2次認定を受けた4施設中

唯一の実施例であり、もちろん九州で初の脳死肺移植である。本症例はGVHDによる閉塞性細気管支炎を原因とする呼吸不全であり、肺移植適応疾患としては比較的稀なグループに属す。この疾患群に肺移植を適応する場合、現疾患の治癒(寛解)の程度が最も重要な要素の一つであるが、本症例の病理像はLow-grade non-Hodg-