

血管病対策に関する戦略の大筋

目標

血管病の早期発見、専門医療および新治療による死亡の半減

目標提言

隠れた血管病を表舞台へ

背景

人は血管とともに老いと言われているように、血管病は老化現象の一つである。近年、高齢化がすすみ、血管病は急速に増加している。また、生活習慣の欧米化も、血管病増加の一因となっている。しかしながら、血管病の結果として生じる心疾患や脳疾患には高い注目が注がれてきたにもかかわらず、血管病そのものに関しては未だに注目度は低く、その実態、病態、社会的影響、医療経済への影響など基本的なことから社会的な事項まで十分な把握がなされていなかった。潜在的な血管病は未知数ながら多数存在することが想像され、近い将来、社会問題になる可能性も有している。さらに、血管病を専門的に担当する医療従事者も少なく、血管病の診療、研究、教育も不十分であった。循環器病克服10ヵ年戦略に血管病対策が取り入れられたことは、極めて重要であり、この機会に血管病対策の充実が望まれる。まずは、血管病の実態を正確に把握し、今回の血管病対策により、血管病の死亡半減に繋がることを期待する。血管病は全身の大血管から小血管を含めた血管の病気と定義されるが、冠動脈、頸動脈～脳動脈、肺動脈に関する事項は別頁で取り扱われており、ここでは血管病として、大動脈疾患、末梢動脈疾患および静脈疾患を主に取り上げる。

課題

1. 予防と早期診断システムの確立
2. 専門医療職の養成
3. 画期的治療法の開発

各論

1. 予防と早期診断システムの確立

キーワード：啓蒙活動、たばこ税による保険診療の補填、Vascular Laboratory、血管病ドック、遺伝性血管病特定疾患

予防：血管病予防では、血管病に関する啓蒙活動がまず必要である。これには、市民公

開講座やマスコミ(新聞や各種情報誌)の利用などを積極的に活用し、血管病の現況や危険因子について広く情報提供する。血管病の危険因子として、喫煙、肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症が広く知られており、禁煙、十分な運動、塩分・カロリー制限が推奨される。特に、本邦における糖尿病の増加は憂慮すべき状況にあり、早期に効果的な対策が望まれる。

行政上の対策として、禁煙に関しては、たばこの増税が効果的との報告がある。喫煙の関与が否定できない病状(動脈硬化性疾患、肺疾患など)の場合は、一般の財源よりたばこの税金から医療保険部分は支払われるべきと思われる。これにより禁煙の重要性が認識され、医療費の抑制と血管病の予防に大きく貢献すると予想される。また、禁煙外来の設置も有用と思われる。十分な運動に関しては、歩くことが基本となる。自家用車の利用が歩行の抑制になっていることが指摘されている。自家用車利用の抑制は、単に運動不足に関係した疾患の予防だけではなく、炭酸ガスや排気ガスの抑制、交通渋滞の緩和、交通事故の低下につながると予想される。塩分・カロリー制限に関しては、食生活動向の調査により、比較的良い方向に向かっている。現在の啓蒙活動を継続することが重要と思われる。

早期診断システム：血管病を系統的に診断するために、欧米で普及しているところの「Vascular laboratory」の充実が必要である。血管病は無症候性の場合が比較的多く、大動脈瘤などは破裂で初めては発見されることが少なくない。末梢動脈閉塞症においては、皮膚潰瘍が出現するような重症な状態で発見される場合もある。深部静脈血栓症の多くは、エコノミークラス症候群で知られているように、肺血栓塞栓症を発症して発見されることが多い。CTやMRIの「全身イメージング」も年々、進歩し、低侵襲に詳細な情報が得られるようになっている。画像診断センターやVascular laboratoryを充実させ、無症候性の血管病を早期発見し、的確な対応をとることが望まれる。

その他、健診、全身的な診察、親近縁者のチェックが重要とされている。健診に関して、血圧の測定は四肢の自動血圧計が普及しており、上下肢の血圧比や脈波伝搬速度チェックが血管病で重要であり、腹部超音波検査での腹部大動脈瘤のチェックも簡易に追加でき、有用な検査項目と思われる。人間ドックで、CT検査が施行されるようになっているが、その際の大動脈のチェックも望まれる。さらには、血管病ドックなどの設置も有用と思われる。血管病は全身疾患であり、冠動脈疾患や脳血管疾患などを発病した場合、全身的な血管のチェックが他の血管病の早期診断につながる。血管病は、一部遺伝の関与が指摘されている。親近縁者の血管病チェックは、血管病の早期診断に有用である。特に、若年性の大動脈解離や大動脈瘤で有名なマルファン症候群では、早期診断が患者の予後に直結する。医療者間および社会への情報提供が重要である。このような遺伝性の特定疾患に関しては、病態の解明、治療法の開発といった医学的側面とともに、医療

支援、医療費補助などの社会的側面からの総合的な対策が望まれる。

予防診療に関する基礎研究も重要である。大動脈に関して、脆弱性の素因、2次性変化、大動脈内の血流とシェアストレス、炎症、感染(クラミジアなど)、大動脈解離における血管壁の性状変化(ヒドロキシプロリン、特異物質の発生)、偽腔閉塞型、壁内出血の病理・病態評価など早急な解明を必要としている。末梢動脈に関しても、部位特異的な動脈硬化の進展や急性イベントの機序解明、予防など多くの課題がある。深部静脈血栓症も社会的な問題となっており、素因、病態、予防などの速やかな解明が望まれる。血管病診療においては、診断と治療のガイドライン作成・啓蒙が望まれる。

2. 専門医・専門看護師・専門技師の養成

キーワード：専門医療職養成施設、専門医療職認定制度、Podiatry

動脈硬化疾患特有の全身の血管および病態への理解が重要であるので、診療科を超えた教育・認定システムが必要である。動脈硬化危険因子の管理、粥状硬化の病態、血管再生や老化の理解、皮膚潰瘍や疼痛の対応など総合的な知識や治療法の修得が望まれる。現在、血管病は急速に増加しており、大動脈疾患、末梢動脈疾患、静脈血栓症など、この数年で1.5倍程増加している。さらに、手術やカテーテル検査治療に伴う深部静脈血栓症の予防が本年度から義務化されているにもかかわらず、深部静脈血栓症の評価ができる医師や技師はほとんど養成されていないのが現状である。また、認定制度に関して、循環器専門医・心臓血管外科専門医などの学会指定の専門医はあるが、血管病の専門医や専門看護師・専門技師の認定制度や養成のシステムはない。特に、看護師・技師においては、専門家の養成システムが不十分である。国立循環器病センターは、血管病の専門医、専門看護師、専門技師の養成施設としての役割が期待される。特に、専門看護師に関して、国立循環器病センターにおいては平成14年度より病院独自に「国立循環器病センター専門看護師」の認定制度を立ち上げ、循環器疾患に対する看護の専門性の向上に努めている。しかし、心臓血管の専門看護師として認定された看護師全てが、全身の血管及び病態についての知識を十分に持っているとは限らない現状がある。今後、日本は、更なる高齢社会となり、血管病は増加の一途をたどると考えられ、より専門性の高い医療が求められる。血管疾患の専門看護師制度を確立させ、高度医療に対応していく必要がある。欧米では、血管疾患専門看護師も存在しており、その活躍は幅広い。当センターには、日本で唯一の血管疾患専門病棟が存在する。血管疾患看護の専門性を高めより質の高い看護を実践するためにも「血管疾患専門看護師」制度の確立と人材育成が必要である。行政が主体となった専門医・専門看護師・専門技師の認定制度や支援が望まれる。さらには、育成された専門医・専門看護師・専門技師がそれぞれ地域で指導的役割を担い、病院内だけではなく、一般市民への啓蒙活動を含めた社会的な活動への国

家的支援も望まれる。

欧米では「Podiatry」と呼ばれる下肢創傷に対する専門的治療を行う医療者が養成されている。本邦でも、動脈硬化性疾患の増加とともに下肢創傷から切断に至る患者は増加しており、Podiatryの養成は急務と思われる。欧米と同様に大学にPodiatry部の開設が望まれる。このようにして養成された専門家は単に血管病の診療だけではなく、教育、診断・治療法の開発への貢献が求められる。

3. 画期的治療法の開発

キーワード：医薬品・新技術開発の基盤整備、動脈硬化と老化、再生医療、低侵襲治療、New device、QOL

画期的治療法の開発にあたって、本邦ではまず、その環境整備が必要である。これは、開発のシステム、権利の保全と管理などに関して、法律を含めて不明確な部分が多い。許認可システムも煩雑であり、臨床応用までの多くの経費と時間を要するなど、書類申請を含めて様々な問題点がある。産学連携においても、大学や公立病院では、公的な立場のため、新薬や治療法の開発にあたって、手続き、方法、進め方など根本的な所で悩むことが少なくない。トランスレーショナルリサーチの項とも重なるが、画期的治療法に関する法律の整備、手続きの簡略化、柔軟で透明性の高いシステムの早期確立が望まれる。

血管病の多くは、動脈硬化性であるため、動脈硬化が消退するような薬剤の開発が望まれる。動脈硬化は老化現象の一部でもある。したがって、このような薬剤の開発は容易ではないと思われるが、予防医学と相まって重要な項目と思われる。動脈硬化を多面的に解析し、動脈硬化の各素因を遮断する薬剤、拮抗剤など新規薬剤の開発が望まれる。血管病に対する血管再生治療が注目されている。難治性の血管病に対しては、福音になる治療法と思われる。細胞移植治療や遺伝子治療が進行している。細胞移植は骨髄細胞に始まり、末梢血細胞、血管再生促進ペプチドとの併用、培養細胞を用いた治療など低侵襲で効果的な治療法の開発が行われている。遺伝子治療では、血管内皮増殖因子、線維芽細胞増殖因子や肝細胞増殖因子などの血管再生因子のプラスミド遺伝子投与に始まり、効率的な遺伝子導入法の開発、細胞移植との併用、新たな血管再生因子の発見など多方面からのアプローチがなされている。ただ、網膜症や悪性腫瘍に対する配慮や副作用・安全性の検討が必要であり、限界が少なくないことも考慮しなければならない。さらには、微小血管障害の病態を解明し、血管再生の機序に基づいた治療法の開発が望まれる。

低侵襲治療の開発は高齢者や合併症を有する血管病の新しい治療として期待されるが。現在カテーテル治療(ステントグラフト留置術、Drug Eluting Stent など)、内視鏡治療

などの開発が進みつつある。

血管病の外科的治療は新しい発想、技術、材料、製品の実用化のもと、ロボット治療(遠隔治療等)、バイパスグラフトの進歩、再生治療技術を駆使したバイパスグラフトの進歩、自己弁温存手術など多彩で画期的な進歩が期待される。

治療効果の評価や持続性についても、高齢化や動脈硬化の進んだ時代には大きなテーマとなっている。治療前に合併症の発生やQOLの低下を考察し、治療の長期効果を予測しなければならない。また、血管病の治療に伴う過剰な生体反応(血管再狭窄など)に対する対策も必要である。血管病と高齢化は紙の表と裏のように一対のものとして考え、新しい治療法が応用されていくことが望まれる。

文献

- Nienaber C et al. Aortic dissection: New frontiers in diagnosis and management. Part I: From etiology to diagnostic strategies. *Circulation*. 2003; 108: 628-635.
- Nienaber C et al. Aortic dissection: New frontiers in diagnosis and management. Part II: Therapeutic management and follow-up. *Circulation*. 2003; 108: 772-778.
- White R et al. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107: I-4-I-8.
- Diehm C et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172: 95-105.
- Hirsch A et al. Peripheral artery disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-1324.
- The multicenter aneurysm screening study group. The multicenter aneurysm screening study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1531-1539.

班構成

班長: 西上和宏、荻野 均

班員: 林 富貴雄、松田 均、湊谷謙司、佐々木啓明、田中良一、東 将浩、久保田義則、松元由美、中島孝子、片山末野、岡田美子

心疾患対策：循環器難病

-循環器系希少疾患に関する情報発信基地としての国立循環器病センターの役割-

心臓血管内科 中西宣文

ポイント

循環器疾患は、国立循環器病センターに問えば何でもわかる、日本でできる治療は何でもできる。

背景

循環器病克服 10 年戦略を作成するに当たっては、循環器疾患の原因となる生活習慣痛から希少疾患の対策まで、小児循環器疾患から高齢者循環器疾患まで、循環器疾患の予防・循環器救急から最先端医療まで様々な観点からの取り組みがある。循環器病を克服するためには、まず循環器疾患の中でも患者数が多い動脈硬化を基礎とする虚血性心疾患や脳血管疾患についての治療戦略を確立する必要があることは言うまでも無い。しかし、一方で成因も解明されておらず難治性で予後は非常に不良な疾患であるが、患者数が非常に少ないために教科書的な医療さえも一般医療機関で受けることが困難な循環器難病患者の存在を忘れてはならない。このため厚生労働省には「政策医療」の考え方があり、患者数の多い癌や循環器病などの成人病とともに、特定疾患治療研究事業対象疾患（いわゆる難病）を選定し、国家の政策として国立病院にその対応を求めている。そして循環器の難病に関しても各々の疾患毎に調査研究班が設けられ、実態調査や治療法の検討が行われつつある。しかしその多くは、各分野の専門家（多くは大学教授）が一定期間班長として指導し実態調査や研究等を行ってもそれが国の共通財産として蓄積されず、有効に活用されていない傾向がある様に思われる。循環器病克服 10 年戦略では、決定された戦略を実施することが可能な、循環器疾患に関係する情報を広く収集し、分析し、治療の方向性を発信することが出来る特定の大学に依存しないセンターを確立することが必要になると考える。国立循環器病センターは、循環器疾患制圧を目標として設立された現在唯一の厚生労働省直轄のナショナルセンターである。当院は病院としては、循環器疾患患者に対し現時点での最高かつ最先端の医療を提供することが求められるが、さらに循環器疾患の全般に関して、個々の大学や病院では不可能な情報の収集・総合・解析を行い、エビデンスに基づいた有益な診療情報を全国に発信することが可能な、中心的組織であることを目標とすべきと考える。すなわち「国立循環器病センターに問い合わせれば、循環器疾患に関しては生活習慣痛から希少疾患・難病まで、また、小児循環器疾患から高齢者循環器疾患まで、循環器疾患の予防・循環器救急から最先端医療まで、現在知るべきことは全てが判る。日本で実施できる治療は全てが可能である」

存在になることが理想である。

現在の問題点

政策医療とは国立病院が担うべき国民の健康を守るため国を上げて取り組まねばならない疾病を対象とする医療を称す。具体的には、癌や循環器病などの成人病、難病、感染症、救命救急医療などの19の分野が対象となっている。国立循環器病センターがナショナルセンターとして担当すべき循環器病疾患には、心臓移植・遺伝子治療・PETの活用法など幾つかの項目が具体的に取り上げられ、すでにかんがりの実績が示されつつある。また循環器救急に関する態勢に関しても整備されつつある。しかし循環器疾患に関連する難病については、個々の診療科が各々の疾患について取り組んでいるものの、病院組織として、循環器関連の難病に取り組む態勢は未だ確立しているとは言い難い。

症例数が少なく原因不明難治性であることが難病の条件である。具体的な循環器に関連する難病で、現在本院で治療を行っている疾患を以下に記す。

- | | |
|--------------------------|---------|
| 1) 肥大型心筋症、 | 心臓内科 C |
| 2) 特発性拡張型心筋症、 | 心臓内科 C |
| 3) 拘束型心筋症、 | 心臓内科 C |
| 4) ミトコンドリア病 | 心臓内科 C |
| 5) ライソゾーム病 (ファブリー病)、 | 心臓内科 C |
| 6) 家族性突然死症候群 (QT 延長症候群)、 | 心臓内科 A |
| 7) サルコイドーシス、 | 心臓内科 C |
| 8) 原発性肺高血圧症、 | 心臓内科 B |
| 9) 特発性慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型)、 | 心臓内科 B |
| 10) 大動脈炎症候群 (高安動脈炎)、 | 心臓内科 D2 |
| 11) バージェー病、 | 心臓内科 D2 |
| 12) 原発性高脂血症、 | 代謝内科 |
| 13) モヤモヤ病、 | 脳内科、脳外科 |
| 14) 小児慢性特定疾患 (慢性心疾患) | 小児科 |

このうち、特発性拡張型心筋症、サルコイドーシス、原発性肺高血圧症、特発性慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型)、バージェー病、モヤモヤ病、小児慢性特定疾患 (慢性心疾患)は公費負担が得られる公費対象疾患である。これらの難病患者は希少疾患であるがため全国に散在し、特定の施設が集中的に治療を行っている状況は多くはない。したがって各担当医はこれらの疾患の治療経験がまったく無い場合が大半で、教科書や少ない情報を元に見様見まねで治療を行い、診断や病状評価は不正確で治療効果も十分上がっていない場合が多い。「政策医療」の立場からは、国の直轄機関である国立循環器病セン

ターこそが、これら循環器難病について全国から患者を受け入れて適切な評価と治療を行い、基礎・臨床研究・疫学調査を通じて種々の知見を蓄積し、各施設からの求めに応じて生きた情報を提供する役割を担うべきであり、そのためのシステムを設立する必要がある。これには、現在すでに実施されているが有効利用されていない臨床個人調査表やオーファンドラッグに指定された薬剤に義務付けられている予後調査を活用する方法も可能であろう。しかし臨床個人調査表の内容では臨床情報が不十分な場合、公費負担の一部を担当医に提供し正確なデータの提出を求める方法や、難病の認定を受けるためには国立循環器病センターに詳細な臨床情報の提供を条件とするなどの方法の導入、また現存する循環器病研究委託費事業を活用して、厚生労働省が難病に指定している期間、継続して情報収集のために基金を確保、各医療機関に周知することも検討課題となるであろう。また難病には指定されていなくとも循環器疾患中には希な病気は多く存在し、これらについても適切な診断と治療を行うために、国立循環器病センターに情報を集中し、知見を蓄積する方法論を検討すべきであろう。

研究課題／対策

循環器難病に属する種々の疾患の診療は、国立循環器病センターでは各診療料が各々独自に行っており、現段階でその診療状況・研究状況を網羅することは困難である。今後はセンター内に本件に関する全体像を把握し情報発信機能を高める役割を有する機構を設立する必要がある。しかし現時点では筆者に循環器難病全体に関して記載する情報は持ち合わせておらず、本稿では希少疾患として取り組みの先行している原発性肺高血圧症、特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）について今後の予定を記す。

臨床研究

1) 原発性肺高血圧症（肺動脈性肺高血圧症）

重症度に応じた内科的・外科的治療指針の確立

フローラン導入基準の設定に関する検討

フローラン難治例の解析と追加治療法の開発

遺伝子解析結果に基づく原発性肺高血圧症の病態別分類の確立

遺伝子解析結果に基づくオーダーメイド治療法の確立

2) 特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）

慢性肺血栓塞栓症に対する肺動脈血栓内膜摘除術の適応例決定法の確立

手術困難例の内科的治療法探索

手術後の長期予後の検討、再発予防法の確立

疫学研究

臨床個人調査票に基づく、原発性肺高血圧症及び特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）の実態調査（難病の中でも特定疾患治療研究事業対象疾患に指定され公費の負担が得られる疾患については、臨床個人調査票の提出が義務づけられている。）

開発研究

- 1) フローラン治療を成功に導くための持続静注システムの改良
- 2) 末梢型慢性肺血栓塞栓症における血栓存在部位確定のための IVUS の改良

基礎研究

- 1) 原発性肺高血圧症
 - 原発性肺高血圧症の新たな原因遺伝子の探求
 - 原因遺伝子同定後の遺伝子治療法の検討
 - 遺伝子変異陰性例における肺高血圧症成立機序の解明
 - 細胞移植による肺高血圧症治療の研究
- 2) 特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）
 - 慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）の発症に関わる遺伝子異常の追及

臓器移植

心筋が高度に障害された重症心不全に対し、現時点で安定した治療成績が期待できるのは心臓移植であり、我が国においてもこの心臓移植を組み込んだ重症心不全治療体系の確立が必要である。

背景

免疫抑制剤シクロスポリンの導入と、心筋生検による急性拒絶反応の診断法の確立に伴い、心臓移植は1980年代以降欧米で治療選択のひとつとなり、広く実施されるようになった。また、近年アジア諸国においても台湾、韓国、タイなどで積極的に実施されるようになった。国際レジストリーでは、これまでに6.6万例以上実施され、1年生存率は82%である。

我が国では、1997年の臓器移植法施行後、ネットワークへの登録は170例を越えるようになった。しかし、施行された移植は未だ22例に過ぎず、うち15例は補助人工心臓によるブリッジ例であった。また、施行例での待機期間は1年以上であり、現在待機中の症例で登録後3年を越えるようになっている。これまでの施行数は少ないが、生存率は100%で最長5年を越え、社会復帰率は70%以上と良好な成績を示している。

現在の問題点

心臓移植を必要とする症例数に対し、移植施行数が少なく、待機期間が長期に及んでいる。このため、補助人工心臓（VAS）装着数が増加し、その補助期間も長期となり、体外設置型VASにおいても3年以上待機を継続する症例がでてきた。さらに、現在主に用いられるVASが体外設置型であるため、病院での待機を行なわざるを得ない。また、退院可能な植え込み型LVASは、最近限られた施設と対象例に対し健康保険適用となったが、現状の植え込み型LVASは大きく、体格の小さい人には適用できない。

心臓移植対象者に比べ、提供されうるドナー心臓は限られており、移植が多く行なわれている諸国でも問題となっており、心臓移植に代わり得る代替療法が必要となる。また、心臓移植施行例においては、免疫抑制療法を継続する必要がある、移植後冠動脈病変に対する治療法が確立されておらず、国際レジストリーでの50%患者生存期間は10年弱である。

また、我が国においては、現行の法律下では15歳未満での臓器提供ができないため、小児での心臓移植が行えず、渡航移植を考慮せざるを得ない状況である。

研究課題および対策

1) 移植施行数の増加

意思表示カードの保持率を上昇させるために、移植推進キャンペーンを継続的に行なう。

臓器移植の実態紹介を、ドナー病院を中心に医療者に対して行なうと共に、広く一般も対象とする。

学校教育において移植医療を紹介する。

移植適応例および適応時期の検討を積極的に行う。また、これまでの我が国での移植適応例は主として心筋症であったが、今後、冠動脈疾患に基づくものが増加する可能性があり、さらに広範囲梗塞例などでは発症早期から移植を考慮すべきものもあり、その対策を検討する。

2) 待機中の対応

新たな治療手段(再生療法、補助人工心臓による心機能改善、成長ホルモン療法、心室リモデリングにおける外科的治療など)を開発し、その臨床への導入を進める。

待機中の心臓リハビリテーションを積極的に行えるシステムを構築する。

心理的精神的サポート体制を充実させる。

VAS 装着患者における問題点である感染および血栓塞栓症について、装置面での改良を進めるとともに、コントロール法についても検討し、さらに長期安定した補助が行えるようにする。

新たな VAS の開発を進める。

新たに開発された VAS の臨床応用を進め、VAS 装着患者の在宅治療システムを構築する。さらに、病院内のみならず病院外で生活する多数の VAS 装着患者を長期間安定した管理が行えるように、24 時間対応できる臨床工学技士や VAS コーディネーターを養成する。

心臓移植待機者の簡便な搬送システムを確立し、地元の病院での待機を可能とする。

3) 利用できるドナー心の増加：

境界領域にあるドナー心の評価法および機能改善法を確立する。

長期保存可能なドナー心保存法を確立し、心臓移植の時間的制限を軽減する。

異種移植法の開発を進め、さらにその臨床応用に関する研究を推進する。

4) 移植後の成績向上：

免疫抑制剤のモニタリングによる至適治療法を確立する。
新たな免疫抑制薬の開発を進め、さらに臨床導入を早期から安全に進める体制を確立する。
急性拒絶反応に対する新たな非侵襲的な検査法を確立する。
感染モニタリングシステムを改良し、治療法を改善する。
移植後冠動脈病変の原因解明を進め、新たな治療法を開発する。また、簡便な診断法を確立する。
移植後長期例における管理において問題となる post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)を含む悪性腫瘍のモニタリング法および治療法の確立を計る。

5) 小児移植：

我が国においても小児例での提供を可能とする法体制とする。
小児例における待機例に対する補助循環法を開発する。

文献：中谷武嗣、北村惣一郎. 日本の心臓移植の現況. 移植. 38:253-257, 2003

班構成：班長：中谷部長、班員：宮武副院長、越後部長、北風部長、野々木部長、八木原部長、花谷医師、塚野医師、庭屋医師、光武医師、本杉師長、藤原師長、堀レシピエントコーディネーター。

組織移植

心臓弁、血管、皮膚、骨などの組織移植が重症感染症、重症熱傷などに対して行われ、治療成績の向上が得られているが、利用できる保存組織が少なく、臨床のニーズに対応できていない。組織移植ネットワークおよび組織バンクを設立し、我が国における組織提供を推進することで、良質な組織移植医療の提供を計る。

現在の問題点：透明性の高いバンク組織が少なく、またネットワークシステムが整備途上であり、保存されている組織数も少ない。提供された組織においても、医学的理由により使用できないものがある。

研究課題および対策

6) バンク組織の設立：

提供組織の適格な処理、保存および微生物検査システムの確立
保存記録システムの確立
ガイドラインの整備

7) 組織移植ネットワークの設立：

組織移植コーディネーターの育成
組織摘出を行なう医療スタッフの充実
各種組織を包含したネットワークシステムの構築：設立された東および西日本組織移植ネットワークの充実
臓器および組織の提供を連係して行えるネットワークシステムの構築

8) 利用できる組織数の増大：

組織提供数の増大に向けた啓発活動
処理および保存技術の改良
再生医療技術を応用した同種および異種組織からのテラーメード型人工弁および血管の開発とその臨床応用

文献：北村惣一郎. わが国の組織移植医療の在り方と国立循環器病センター組織保存バンクの設立. 循環器病研究の進歩. 22:21-30, 2001.

日本組織移植学会. ヒト組織を利用する医療行為に関するガイドライン
-ヒト組織を利用する医療行為の倫理的問題に関するガイドライン

-ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン

班構成：班長：中谷部長、班員：庭屋医師、宮田医長、光武医師、浦臨床検査主任、増谷組織移植コーディネーター、藤里研究室長

小児医療

「基礎研究、臨床研究から施策的システム構築を含めた総合的プランで小児心疾患の予後を大幅に改善する」

“特殊出生率 1.29 の衝撃”でも示されたように、本邦における出生数は予想をはるかに上回る速度で低下している。この少子化の時代にあって、妊娠した胎児や出生した小児を大切に育てたいとの両親の思いはますます強まってきている。これに答えるべく、先天性心疾患の遺伝子解析と臨床情報集積、患者に優しい治療であるカテーテルインターベンションの新たな治療システム開発、正確な早期診断と的確な初期治療を保證するシステムの構築などを含めた総合的プランによって、重症小児心疾患の大きな予後改善を目指す。

I 基礎・臨床研究と患者への還元

1. 先天性心疾患の遺伝子情報の集積と遺伝カウンセリング

1) 遺伝子情報集積

先天性心疾患は、遺伝子要因と環境要因による多因子遺伝で発症すると考えられている。それ故、遺伝子情報の解析が進んだとしても、正確で綿密な臨床情報がなければ、臨床の場に遺伝子情報をフィードバックして遺伝カウンセリングや将来の先天性心疾患発生防止に役立てることはできない。したがって、緻密で詳細な臨床情報をデータベース化し、解析した遺伝子情報との結合による心臓構造異常と遺伝子変異との関連についての基礎・臨床統合研究を実施して、単なる先天性心疾患の遺伝子解析でなく、遺伝カウンセリングなど臨床にも役立つことを目指した分析を進める必要がある。

研究実施にあたり、臨床例については臨床情報のデータ化と遺伝子解析を平行して行い、臨床情報ならびに遺伝子解析情報と個人認識情報は切り離すが、追加の臨床情報が必要な場合は、個人のプライバシーを全面的に保護しながら遺伝子情報との再結合を可能にするシステム構築を研究する。遺伝子解析で重要なことは、多数の緻密な臨床情報と遺伝子情報の集積によって、ジェノタイプとフェノタイプとの関係を綿密に分析することである。プライバシーを保護しながらデータの再収集を行えるシステムが構築できれば、両者の関係を分析することが可能となる。また、臨床情報および遺伝子情報をデータベース化することによって、単なる研究的な遺伝子解析のレベルを越えて、解析情報を遺伝カウンセリングに利用する環境の実現など、臨床現場にも成果を還元することができる。さらに、多因子遺伝における環境因子とジェノタイプならびにフェノタイプとの関係分析を展望できる。先天性心疾患の遺伝子の解明のほか情報

集積を進め、環境面からの疾患発生抑制についてのアドバイスなどにこれを生かす。遺伝子の効率的解析の観点から、まず分析の対象を血縁者に先天性心疾患を持つ患者とし、いくつかの特定疾患についても集中的に患者情報と検体を集積して解析する。

2) 遺伝カウンセリング

遺伝子の解析を進めると同時に、遺伝カウンセリング体制の充実が急務である。子どもが先天性心疾患である場合、両親は次子の出産をためらうことが少なくない。これは他の遺伝性疾患や染色体異常についても同様である。血縁者に先天性心疾患あるいは遺伝性疾患や染色体異常が存在する場合、同じ疾患の身内における発生率を含む正確な遺伝学的情報を提供し、両親の決断に向けて多方面から支援する遺伝カウンセリング体制を整備する。また、遺伝性疾患や染色体異常の予後や精神発育の遅れ等の問題についても、正確な情報提供などを行う支援体制を整える。こうした遺伝カウンセリングに加え、特に遺伝性疾患や染色体異常の患者については、医学的側面ばかりでなく看護や社会生活の面でも支援を必要とすることが多いので、地域、福祉教育関係者との連携を強化して多方面から援助ができるようにする。

また、遺伝性疾患に対するカウンセリングシステムの研究と専門家の養成は重要な課題であるので、他施設との共同研究や提携を検討する。

3) 研究およびカウンセリング実施にあたっての基本姿勢

遺伝子解析と遺伝カウンセリングについては、遺伝医学関連学会の「遺伝学的検査に関するガイドライン」にしたがって、プライバシーの保護を十分考慮しながら実施する。

2. 先天性心疾患に対する新しい治療法の開発と臨床への応用

1) カテーテルインターベンションの治療システム開発

将来、大部分の非チアノーゼ型先天性心疾患が、カテーテルインターベンションで治療される可能性がある。カテーテルインターベンションは外科手術と比べて、患者への身体的負担が軽く苦痛が少ない、入院期間が短い、手術創が残らないなど患者に優しい治療であるが、このシステム開発、とくに体が成長する小児にも対応できる大血管に使用するステントの開発にまず取り組む。開発は臨床の医師と工学研究者との提携によって進める。スケジュールとしては、ステントの設計と使用材料の選定に1年、動物実験に1年6か月、臨床試験に2年を想定している。このほか、先天性心疾患のなかで最も患者数が多い心室中隔欠損閉鎖システムについても開発を推進するが、金属や樹脂を使用するデバイスのみではなく、再生医療の技法を使用した方法も検討する。

2) 再生医療の導入

将来、本邦に於いて15歳未満の小児から脳死段階の臓器提供が法的に認められたとしても、心臓移植希望者に対してドナーが非常に少ない状態が持続すると予想される。このため、他の方法では回復の見込みがない心不全の小児に対して、間葉系細胞シートを用いるなどの再生医療技術による新しい治療法の導入を推進する。まずモデル動物にて、心室機能不全のある心室壁の外側に間葉系細胞シートを貼付して、心室機能の改善の有無と程度や合併症を十分評価し、有用であれば小児の biventricular pacing などの開胸手術が必要な症例を選択して臨床使用を試みる。臨床的に効果が認められれば、他の心室機能不全の症例に対しても、間葉系細胞シートによる治療の導入を検討する。

3. 小児期における生活習慣病と川崎病既往者

小児期の肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症など動脈硬化危険因子と食生活や運動量などとの関連や、川崎病既往歴と動脈硬化の関連は、十分な情報の集積がない。現在でも毎年8000人以上の新たな患者発生が見られる川崎病では、数%の症例に冠動脈瘤が出現し、さらに全身の血管に炎症を認める場合があることから、川崎病既往者においては通常より早期に動脈硬化が進行する可能性が危惧されてきた。また、動脈硬化の指標の一つである血管内皮機能は、川崎病既往者で低下していると報告されている。いっぽう、運動実施頻度の減少や食習慣の変化など、本邦における若年者の生活習慣は大きく変化していて、これらが要因となった肥満、高血圧、高脂血症、糖尿病など、動脈硬化危険因子の重積が大きな問題になっている。したがって、川崎病既往者においては、全身性の血管炎の病歴と生活習慣による動脈硬化危険因子との複合要因によるいっそうの動脈硬化早期進展が予想される。このため、川崎病既往者における末梢血管内皮機能の検討から、食事、運動など生活習慣のほか、肥満、高血圧、高脂血症、糖尿病など動脈硬化危険因子合併が川崎病既往の若年者の動脈硬化にもたらす影響を分析し、食事と運動指導や投薬などの介入治療によって動脈硬化が改善するかを評価する。内皮機能は、エコー法による flow-mediated vasodilatation などで評価する必要がある。これらの指標と、川崎病による冠動脈障害、食事や運動など生活習慣、肥満、高血圧、高脂血症、糖尿病などの動脈硬化危険因子との関連を分析する。さらに、内皮機能低下を認める川崎病既往者に対して食事、運動指導や、投薬を行い、内皮機能の変動を評価してこれらの有用性を検討する。

4. 小児心不全治療薬に対するランダム化比較試験

成人心疾患患者の心不全については、大規模な臨床研究によって β 遮断薬やACE阻害薬などの心不全の対する有効性や延命効果が実証されて一般的な治療法としてすでに確立し、心不全に対する中心的治療薬の一つとなっている。しかし、小児心疾患における効果については、心内短絡疾患症例や心筋疾患に対する後方視的検討が少数報告されている以外は、ランダム化比較試験の報告はほとんどない。このように非常に限られたエビデンスや担当医の“主観的経験”に基づいて、小児期の先天性心疾患や心筋症を含む心筋疾患における心不全に対して、 β 遮断薬やACE阻害薬などによる心不全治療が実施されているのが本邦における医療現場の実状であり、この状態を打破したランダム化比較試験によるエビデンスに基づいた心不全治療が必要である。

小児のランダム化比較試験に対する家族・保護者の抵抗感は非常に強いので、ランダム化比較試験に参加しやすいように通常の randomized controlled study の以外の方法の採用や開発を、統計学者や臨床疫学の専門家と協力して推進する。これには、クロスオーバー法や randomized placebo-phase design (資料1) など実薬を全員に投与する方式の採用も考慮するが、これらの方法が通常のランダム化比較試験に代わりうるものか否かの検討が基本的且つ重要な課題である。

心不全治療薬に対するランダム化比較試験の対象疾患は、心室中隔欠損など心内短絡疾患を中心とする先天性心疾患術前例、先天性心疾患術後例、小児心筋疾患患者で心不全を認める症例である。解剖学的構造や血行動態・心機能が異なる疾患別の β 遮断薬やACE阻害薬の有効性や安全性が明らかになれば、十分なエビデンスに基づく治療が可能になり、重症の小児心疾患患者にとっては大きな朗報で、使用基準の明確化によって死亡率とQOL改善に大きく貢献すると考える。また、用法・用量が明らかになれば、成人の投与量から類推して行われた投与量を、小児における薬剤動態に合致した投与量・法によるきめ細かい治療が可能になり、いっそう効果的でしかも安全な心不全治療が可能になる。

II 施策的システム構築と専門医療技術者の養成

1. 小児循環器疾患救命システム

1) 小児心疾患救急患者の診断と治療

近年、新生児期の重症先天性心疾患の治療成績は、心エコーなど非侵襲的診断法の発展と心臓外科の技術進歩によって大きく向上した。しかし、出生直後の不正確な診断やそれによる不適切な治療のために救命できない症例や、外科手術の成功にもかかわらず中枢神経系合併症の残存によってQOLに大きな障害を残す患者が少なくない。また、

急性劇症型心筋炎、僧帽弁腱索断裂、川崎病冠動脈障害など重症後天性心疾患患者で、急性心不全や心筋梗塞に陥っている症例は、正確な診断と迅速かつ適切な初期治療が実施されなければ、予後は極めて不良である。

いっぽう現実の小児救急の場に於いては、少子化にもかかわらず医師数が不足して大きな社会問題になっている。この要因として、女性の社会進出によって勤務時間帯に重なる通常診療時間内に子どもを受診させる余裕のない家庭が増加し、診療時間外に受診する機会が増えたことと、小児科医の夜間 workforce が大きく低下していることがあげられている（資料2）。小児循環器疾患の分野に於いても、これをサブスペシャリティーとする専門医師数は不足していて、小児循環器科医が24時間常駐している施設は全国でも数施設以下と思われる。

重症先天性心疾患を持つ新生児や重症後天性心疾患患者に罹患した小児に対して、正確な診断と迅速で適切な治療を行うには小児循環器の専門医による診断と治療が必須であるが、専門医の数が不足している状況下では、これらの小児が収容される新生児医療施設、救急医療施設、産科医療施設に小児循環器の専門医が常勤していることは稀であり、これを補完する小児循環器病救命システムの早期構築が必要である。

2) システムの必要条件

小児循環器病救命システムの必須条件は以下のとおりである。

- ・全国の新生児医療施設、救急医療施設、産科医療施設で出生するか搬入された心疾患患者に対して、小児循環器の専門医による迅速な診断と適切な初期治療に対する助言を行うことができる。
- ・迅速な診断と適切な初期治療に対する助言は、昼夜を問わず可能である。
- ・診断と初期治療後は、速やかに小児循環器専門医療施設へ搬送できる体制がある。

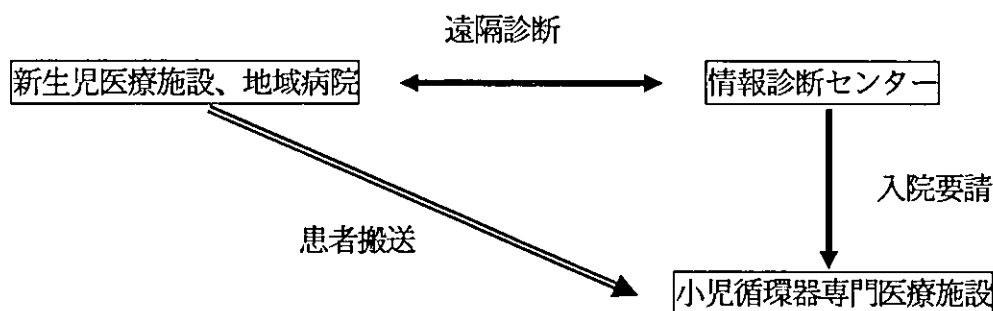
小児循環器科医の数が限られている状況下で、上記の条件を満たすシステムの基盤となるのは以下の2つのネットワークである。

新生児医療施設あるいは地域病院と小児循環器情報診断センター間で、ブロードバンドインターネットを経由したリアルタイム心エコー動画像による遠隔診断とこれに基づく初期治療を行う診断ネットワークが、第一のネットワーク（遠隔診断ネットワーク）である。地域情報診断センターでは、小児循環器科医が勤務して遠隔診断・治療の助言を通常診療時間内に行うが、通常診療時間外は24時間小児循環器科医が常駐する全国情報診断センターで対応し、緊急に小児循環器専門医療施設での治療が必要な症例については、受け入れ可能な施設と連絡をとって緊急搬送を実施する。この地域情報診断センターまたは全国情報診断センターと小児循環器専門医療施設間の連携を支えるのが第

2のネットワーク（治療ネットワーク）であり、電話回線で連絡する。

新生児医療施設あるいは地域病院と小児循環器情報診断センター間の空間的距離は、遠距離であっても問題ない。地域情報診断センターは、全国を10地域程度に分割して各地域に1か所置き、全国情報診断センターは2、3か所設置する。また、各情報診断センター間の支援体制も構築する。情報診断センターのトレーニングシステムとして、診断症例を用いて遠隔診断と最終診断の結果をブロードバンドインターネット経由で受信し、情報診断センター間でのディスカッションを行う。各地域の小児循環器専門医療施設では、夜間に小児循環器科医が勤務していなくても、オンコールで速やかに出勤できる体制であれば問題ない。ただし、新生児医療施設あるいは地域病院と小児循環器専門医療施設は、救急車などでの患者搬送が比較的容易な距離に位置する必要がある。

遠隔診断ネットワークと専門医療ネットワーク



リアルタイム心エコー動画遠隔診断のスキーム

新生児医療施設、地域病院

情報診断センター

- ◇ 患者の基本情報や病歴をテキストデータで送信
- ◇ インターネット経由のリアルタイム心エコー動画送信
- ◇ エコープローベの位置や必要なエコー断面描出の指示
- ◇ 新たな断面のリアルタイム心エコー動画送信
- ◇ 診断、初期治療の指示

初期治療後速やかに搬送 ◇ 小児循環器専門医療施設

3) システム実現への検討課題

既存の無料または安価なアプリケーションソフトとブロードバンドインターネットを使用して、新生児医療施設あるいは地域病院から小児循環器情報診断センターに心エコーを用いたリアルタイムの動画を送信し、双方向性の音声を利用して遠隔診断を行うことは既に可能である。小児循環器疾患救命システムの実現には、セキュリティーに配慮