

表1 慢性難治性重症心不全患者に対するVASの適応基準

1. 左心補助人工心臓 (LVAS)
 - 内科的治療および/あるいはIABPに反応しない心不全
 - 1) 血行動態
 - PCWP \geq 20mmHg
 - および
 - 収縮期血圧 \leq 80mmHgあるいは心係数 \leq 2.0
 - 2) 副徴
 - 1時間排尿 \leq 0.5mL/kg
 - Svo $_2$ \leq 60%
 - 臨床経過
 - 急激な血行動態の変化
 - 進行する腎機能障害*
 - 進行する肝機能障害**
 2. 右心補助人工心臓 (RVAS)
 - 左心補助人工心臓駆動下において一酸化窒素(NO)吸入を含む内科的治療および三尖弁形成術(高度三尖弁逆流例)に反応しない右心不全
 - CVP $<$ 18mmHgでは、収縮期血圧 \leq 80mmHgあるいは心係数 \leq 2.0
 3. 適用除外
 - 1) 回復不能な腎機能障害
 - 2) 回復不能な肝機能障害
 - 3) 呼吸不全(循環不全に伴うものは除く)
 - 4) 高度な血液障害(出血傾向など)
 - 5) 重症感染症
 - 6) インフォームド・コンセントがとれない場合
- * : 進行する腎機能障害の指標
 BUN \geq 40mg/dLおよび/あるいはクレアチニン \geq 2mg/dL
 1時間排尿 \leq 0.5mL/kg(利尿剤の使用下)
- ** : 進行する肝機能障害の指標
 総ビリルビン \geq 2.0mg/dLおよび/あるいはSGOT \geq 200IU/L

慮する。また、心臓移植の適応についても検討のうえ決定する必要があり、本人および家族への十分なインフォームド・コンセントが必須である。

慢性難治性重症心不全におけるVAS適応基準を表1に示すが、血行動態の指標に加え、重要臓器の機能障害の進行にも配慮が必要である。特に諸臓器機能障害の判定には注意が必要で、VASにより循環は良好に維持されるようになって、不可逆的な障害をきたした症例は救命できない。急激に循環不全が進行する症例において、VAS装着までのつなぎとしてIABPやPCPSが適応となる。

VASの選択は、体格が大きく右心不全を伴わない症例では体内収納携帯型LVASを考慮し、小さな体格の症例では体外設置型を選択する。両心補助人工心臓(BVAS)が必要な高度右心不全合併例では、体外設置型を選択する。

4) VAS施行中の管理および離脱

VAS装着後は、循環動態の安定を図り、全身状態が落ち着けば早期に抜管、経口摂取を開始し、種々のラインを抜去する。また、ベッド上や病室でのリハビリテーションを開始し、徐々に病棟内歩行や自転車こぎを行い、VAS装着下に可能な限り日常生活を行えるようにする。なお体外設置型VASの駆動法には、固有レートおよびカウンタパルゼーション法があるが、VAS装着例では不整脈頻発例が多いため、固有レートを選択する。

全身状態が安定し、リハビリテーションを開始した段階からACE阻害薬や β 遮断薬を含む内科的心不全治療を再開する。適宜心エコー法などにより自己心機能を評価し、自己心の回復がみられればVASからの離脱可能性を検討する。

VAS装着中に注意すべきこととして、抗凝固療法と感染対策がある。抗凝固療法は外科的出血がコントロールされてから開始し、ワーファリンによりPT-INRを3~4前後に維持し、抗血小板剤を併用する。なお、HeartMate[®]においては抗血小板療法のみで行う。感染対策として、体外にでるチューブの管理が重要である。さらに、精神状態への配慮も重要で、VAS装着にて長期待機を続けると精神的に不安定になりやすい。このため、精神神経科医によるサポートも含めた対応が必要となる。

5) 国立循環器病センターでの経験²⁾

当センターの心臓移植適応患者の生存率をみると、1年および3年生存率は84%および55%であった。しかし、死亡およびVAS適応回避率でみるとおのおの57%、38%であり、VAS適応により待機期間が長くなっていることが明らかになっている。

また、これまでに59例の慢性難治性重症心不全の急性増悪例にVASを適応してきたが、その補助期間は施行中を含め7~1,224(平均359)日である。うち12例が心臓移植されその補助期間は39~669(396)日と平均1年以上である。また、16例が施行中でその補助期間は14~1,224(498)日である。24例が7~1,005(309)日後に死亡したが17例は移植待機であった。VASは従来心臓移植へのブリッジ(bridge to transplant)と考えられてきたが、最近では長期補助により自己心機能が回復し、離脱できる症例

1. 適応となる疾患

心臓移植の適応となる疾患は従来の治療法では救命ないし延命の期待がもてない以下の重症心疾患とする。

- 1) 拡張型心筋症、および拡張相の肥大型心筋症
- 2) 虚血性心筋疾患
- 3) その他（日本循環器学会および日本小児循環器学会の心臓移植適応検討会で承認する心臓疾患）

2. 適応条件

- 1) 不治の末期的状態にあり、以下のいずれかの条件を満たす場合
 - ①長期間または繰り返し入院治療を必要とする心不全
 - ②β遮断薬およびACE阻害薬を含む従来の治療法ではNYHAⅢ度ないしⅣ度から改善しない心不全
 - ③現存するいかなる治療法でも無効な致死的重症不整脈を有する症例
- 2) 年齢は60歳未満が望ましい
- 3) 本人および家族の心臓移植に対する十分な理解と協力が得られること

3. 除外条件

- 1) 絶対的除外条件
 - ①肝臓、腎臓の不可逆的機能障害
 - ②活動性感染症（サイトメガロウイルス感染症を含む）
 - ③肺高血圧症（肺血管抵抗が血管拡張薬を使用しても6 wood単位以上）
 - ④薬物依存症（アルコール性心筋疾患を含む）
 - ⑤悪性腫瘍
 - ⑥HIV（human immunodeficiency virus）抗体陽性
- 2) 相対的除外条件
 - ①腎機能障害、肝機能障害
 - ②活動性消化性潰瘍
 - ③インスリン依存性糖尿病
 - ④精神神経症（自分の病気、病態に対する不安を取り除く努力をしても、なんら改善がみられない場合に除外条件となることがある）
 - ⑤肺梗塞症の既往、肺血管閉塞病変
 - ⑥膠原病などの全身性疾患

表2
心臓移植におけるレシピエント適応基準

(bridge to recovery) が報告されるようになり、当センターにおいても7例が90～310（147）日の補助後離脱している。特に計画的に離脱した6例は全例退院し現在外来で加療中であるが、最長9年を経過している。

Ⅲ 心臓移植

1) 心臓移植の適応（表2）

①適応疾患

対象疾患は、拡張型および拡張相肥大型心筋症および虚血性心筋疾患が主なもので、その他の疾患についてわが国では日本循環器学会の心臓移植適応検討会で検討される。

②適応条件

現在の治療手段では心臓移植以外に有効なものがなく、表2に示す状態にあり、患者・家族が移植治

療を理解し、移植後免疫抑制療法などの治療を継続できることが条件となる。対象年齢は、現状では60歳以下が望ましいとされている。適応を考慮すべき状況においても、表2の除外条件に示されるような心臓以外の臓器や全身性疾患を有する場合は除外されるため、慎重な評価が必要である。特に一生継続治療を進めるうえで問題となるコンプライアンスに十分配慮しなければならない。

③適応決定・待機

わが国では当面心臓移植施設を限定することとなっており、当初は3施設でスタートし、最近4施設が追加された。適応決定は、各施設内検討会に加え日本循環器学会心臓移植適応検討会でも行う2段階審査を経ることとなっている。適応決定されれば、本人および家族へのインフォームド・コンセントおよび諸手続きを経て、日本臓器移植ネットワークの待機リストへ登録し、移植を待つこととなる。

登録後も心不全に対する治療を続けるが、待機中

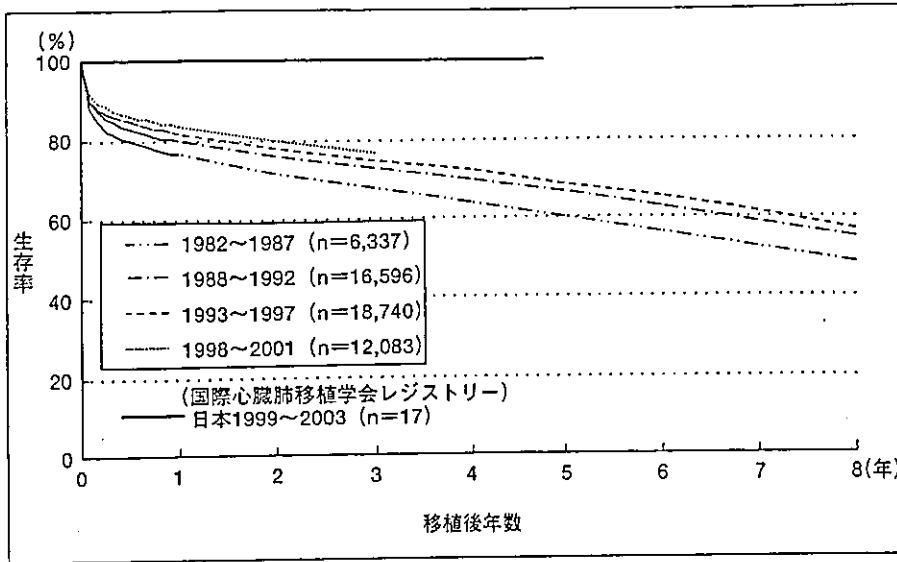


図2 心臓移植後の累積生存率
〔文献3〕より引用

に心機能改善例や適応外となる症例があるため、6カ月ごとに再検討する。また心不全が進行する場合、他臓器機能不全を引き起こす前にVASの適応を考慮する。

2) 世界における心臓移植の成績 (図2)

2003年の国際心肺移植学会の統計³⁾によると、1982年から2002年までに62,851例の心臓移植が行われている。1年生存率は80%で、50%の患者の生存期間は9.3年であった。生存率は1年以後年間約4%ずつほぼ直線的に低下し、移植後1年生存した症例における50%生存期間は12年であった。また、免疫抑制療法などの進歩により生存率は上昇し、1年生存率は1982~1987年の76%から1998~2001年の82%となった。免疫抑制療法としては、三者併用療法が行われており、最近ではシクロスポリン (あるいはタクロリムス)、ムコフェノール酸モフェチル、ステロイドが用いられている。死亡原因は、急性期は移植心不全、急性拒絶反応の頻度が高く、1年以後では移植後冠動脈病変や悪性腫瘍の頻度が増大する。また、移植後5年までの身体活動に関する調査では、90%以上が活動制限なしの生活を送っている。

3) わが国における心臓移植の現状 (図2, 表3)

1997年10月「臓器の移植に関する法律」の施行後、日本臓器移植ネットワークへ152人が登録され、17例の心臓移植が実施されたが、待機中に46名が死亡した。

移植17例における原疾患は、拡張型心筋症12例、

表3 わが国における心臓移植症例

移植症例数	17例
年齢	8~55 (平均35) 歳
性別	男性:13例, 女性:4例
原疾患	拡張型心筋症:12例, 拡張相肥大型心筋症:4例, 薬剤性心筋症:1例
待機状況	Status1:全例 (LVAS装着:11例)
LVAS	国循環型:7例 (LA:1, LV:6), Novacor [®] 型:2例, HeartMate [®] IP:2例
LVAS 補助期間	21~1,087 (平均428) 日 (1年以上:6例)
待機期間	29~977 (平均511) 日 (1年以上:12例)
実施施設	国立循環器病センター:8例, 大阪大学:7例, 東京女子医科大学:2例

〔文献4〕より引用

拡張相肥大型心筋症4例, 薬剤性心筋症1例であった (表3)⁴⁾。待機状態は全例Status1と緊急度が高く、うち11例はLVAS装着例であった。移植待機日数は当初比較的短期だったが、その後長期化し、平均511日で1年以上待機は12例に及んだ。このためLVAS装着期間も長期化し、平均428日と1年を超え、6例が1年以上であった。

移植後全例が退院し、最長4年を経過しているが全例生存している。治療を要する拒絶反応を6例に、感染症を4例に認めたが、おのおの治療により軽快している。また15例が社会復帰し、良好な成績を示している。日常生活では、仕事や学業など特に大きな生活制限を認めず、旅行やスポーツを行っており、良好なQOLが得られている。

IV まとめ

末期心不全を呈した慢性心不全に対し、心臓移植はわが国においても、良好な成績を示している。しかし、その施行数が少なく、LVAS適応による長期待機が必要となっており、わが国での心臓移植の定着化が望まれる。また、VASについては、体外設置型VASによっても1年以上の補助が可能となったが、さらにQOL向上のため、携帯小型駆動装置や体格の小さな日本人にも適した体内収納携帯型LVASの導入が望まれる。

また、最近米国では心臓移植対象外の末期心不全患者に対し、HeartMate[®]-VEと内科的治療を比較する臨床試験が行われ、2年間の観察において

HeartMate[®]-VE装着患者の成績が良好であったと報告されている⁵⁾。今後LVASによるbridge to recoveryの可能性を追求するとともに、destination therapyとしてのLVASも検討課題である。

参考文献

- 1) 慢性心不全治療ガイドライン. Jpn Circ J 64 (suppl 4) : 1023~1079, 2000
- 2) 中谷武嗣: レシピエント管理 (待機から移植へ) 外科管理. 循環器病専門医 10 : 307~312, 1999
- 3) Taylor DO, Edwards LB, Mohacsí PJ, et al : The registry of the International Society for heart and Lung Transplantation : Twentieth official adult heart transplant report-2003. J Heart Lung Transplant 22 : 616~624, 2003
- 4) 中谷武嗣, 北村惣一郎: 日本の心臓移植の現状. 移植 38 : 253~257, 2003
- 5) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al : Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med 345 : 1435~1443, 2001

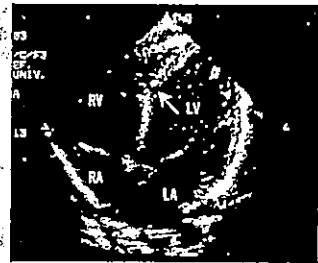
新 □ 心 臓 病 診 療

P R A C T I C A L C A R D I O L O G Y

プラクティス

心疾患の手術適応と 2 至適時期

編集 ▶ 赤坂隆史・吉川純一



責任編集 ▶

吉川純一 [大阪市立大学]

笠貫 宏 [東京女子医科大学]

土師一夫 [大阪市立総合医療センター]

別府慎太郎 [大阪大学]

松崎益徳 [山口大学]

文光堂

Topics

人工心臓の現状と将来

はじめに

末期心不全に対し人工心臓は心臓移植の代替療法として期待されている。当初、全置換型人工心臓 (TAH) が注目されたが、自己心を温存する左心補助人工心臓 (LVAS) の成績が良好で、多数の心不全例がLVASで対応できることより、LVASの臨床応用が積極的に進められている。多くは心臓移植へのブリッジ (bridge to transplant: BTT) として適用されている。一部の症例はLVASから離脱できるまで心機能が回復しており、回復へのつなぎ (bridge to recovery: BTR) としても注目されている。また、心臓移植適応外の患者に対しても用いられるようになってきた。

臨床応用されているLVAS

急性心不全への適応を目的として開発された体外設置拍動流型が用いられ、その後、長期使用を目的として開発された埋込み携帯型および完全埋込み型が用いられている (表1)¹⁾。

わが国での心筋症への応用は1992年から開始され、日本臨床補助人工心臓研究会レジストリーでは180例に及んでいる (表2)。適応疾患は大部分が拡張型心筋症である。国産型東洋紡製 (特に左室脱血型) が最も多く、Novacor およびHeartMate も用いられている。平均補助期間はわが国での移植数が少ないため、東洋紡製LV脱血で288日、埋込み携帯型でのおおの308および521日と長期になっている。わが国での心臓移植17例中11例がLVAS例で、その補助期間は21~977 (平均428)

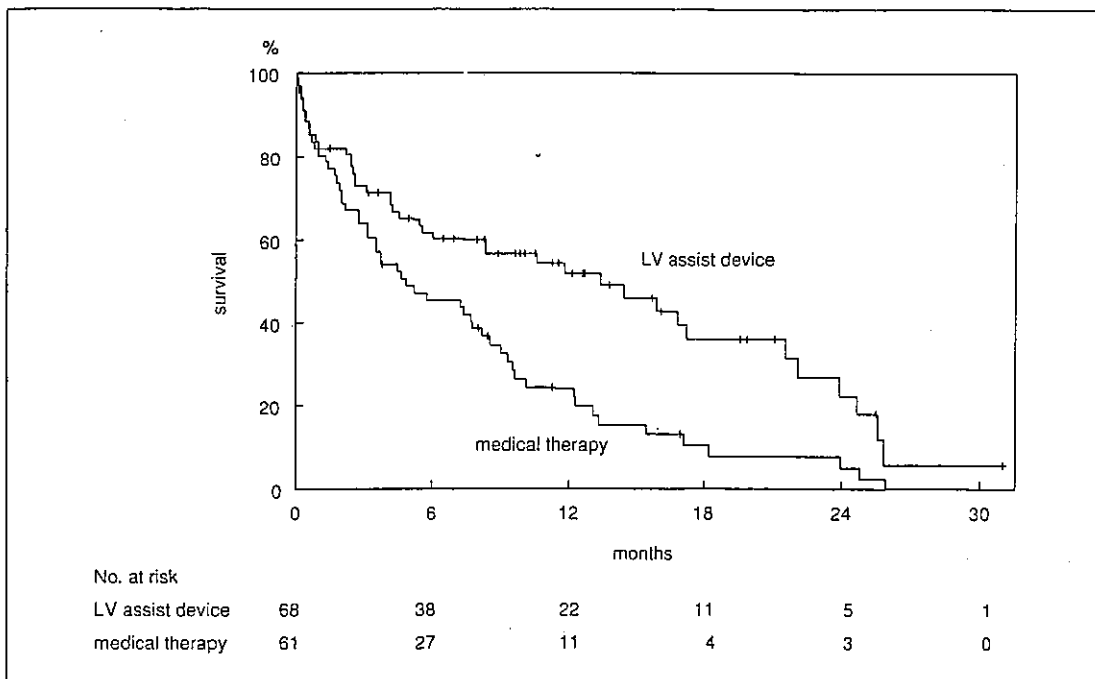
[表1] 各種人工心臓

補助人工心臓				
拍動流	臨床使用	臨床試験中	臨床試験開始/準備中	開発中
体外設置型	東洋紡製 (国産型) 日本ゼオン製 (東大型) Thoratec			
埋込み携帯型	Berlin Heart Novacor			
完全埋込み型	HeartMate VE	Lion Heart	HeartSaver(Novacor II)	国立循環器病センター 東京医科歯科大学
無拍動流 (連続流/定常流) (埋込み型)				
軸流		Jarvic 2000 MicroMed Incor HeartMate II		
遠心			CorAide (Arrow) Everheart (Sun Medical) DuraHeart (Terumo) VentrAssist	HeartMate III HeartQuest Micordiagonal Pump 東京医科歯科大学 産総研 茨城大学 東京大学
波動型				
全置換型人工心臓				
拍動流				
空気圧駆動 完全埋込み型	CardioWest	AbioCor	PSU (Abiomed)	国立循環器病センター 東京大学 東京医科歯科大学

[表2] わが国における心筋症に対する補助人工心臓の適応 (1992/4~2003/9) (日本臨床補助人工心臓研究会)

1. システム				2. 成績	
ポンプ	例数	施行期間 (日) (平均)	移植数	慢性心不全(172)	
東洋紡 (左室脱血)	128(23) 81(22)	4~1,169(213) 4~1,169(288)	13 11)	移植	17(10:本邦, 7:米国)
日本ゼオン	14(0)	1~178(55)	0	離脱	25(17:退院, 1:移植, 1:再VAS, 6:死亡)
Novacor	14(1)	10~1,090(308)	4	埋込み型へ移行	3
HeartMate IP	17(2)	2~515(199)	1	施行中	29
HeartMate VE	7(3)	25~865(521)	0	死亡	98
計	180(29)	1~1,169(219)	18	急性心不全(8)	
				移植	1(1:本邦)
				離脱	3(2:退院, 1:死亡)
				死亡	4

0:施行中.



[図1] LVASおよび内科的治療が行われた患者の累積生存曲線 (文献2) より引用)

日であるが、移植後の成績は良好で全例生存している。

世界的にはHeartMate, Novacorに加え、体外設置型のThoratec, Berlin Heartが体格の小さい人や両心補助例などに用いられている。Thoratecは1,800例以上に適用され、その70%以上はBTTで補助期間は最長1.5年、平均2ヵ月弱である。Berlin Heartには小児用があり、生後2日の症例へも適用されている。体内収納型は体格の大きな患者（体表面積 $\geq 1.5\text{m}^2$ ）に対しBTTとして4,000例以上に適用され、55%前後が心臓移植を実施されている。その補助期間は、平均おのおの148日、373日で、最長は、おのおの2.5年、5.7年であった。

近年、米国において心臓移植不適応の末期心不全患者に対し、HeartMate VEと内科的治療を比較する臨床試験が行われ、HeartMate VEの成績が良好と報告された(図1)²⁾。さらにLVASの改良(Heart Mate XVE)もなされ長期成績が良好となり、最近保険でも認められるようになった。また、Novacorにおいても、血栓塞栓症への対策としてのマイナーチェンジを行い、同様の臨床試験が進められている。

臨床試験中あるいは予定の人工心臓

拍動流完全埋込み型LVASとしてLion Heartの臨床試験が開始され、さらに長期使用と体格の小さい人への応用を考慮して表1に示す数種の無拍動流ポンプの開発が進められている。現在、軸流ポンプが先行して臨床応用され、遠心ポンプの臨床試験が開始されている。また、両心不全への対応として開発が進められているTAHに関しても完全埋込み型AbioCorの臨床試験が開始され、徐々に施行数が増加しており、今後の成績が注目されている。

わが国の現状

わが国では、東洋紡製および日本ゼオン製LVASが世界で初めて1994年に健康保険で採用さ

れた。その後1999年から国産型東洋紡製において左室脱血型が導入された以外、国産の新たなシステムの導入がなかった。また、NovacorおよびHeartMate VEの治験が行われ、Novacorは健康保険による心臓移植待機患者への適応が開始される予定である。両者は米国では積極的に改良が行われ、審査で受け入れられ臨床応用が行われているが、現状ではわが国への新しい型式の導入時期は未定である。しかし、新たなシステムとして期待されている体内収納型遠心ポンプの一つである国産のEverheartの臨床試験が本年度計画されている。

LVASによるBTR

LVAS補助により心筋症においても心機能の改善が得られることが明らかになり、さらにわれわれが経験している離脱後9年を経過した症例など離脱後も良好な心機能を維持している症例がある。このため、積極的に心機能の改善を図る治療法の開発へ注目が集まっており、細胞移植、成長ホルモン療法、遺伝子療法などの併用が検討されている。

人工心臓を用いた心不全治療の今後

現在表1に示す多くのシステムの開発が進められ、さらにLVAS下での新たな心不全治療およびdestination therapyが検討されている。今後わが国においても病態に応じたシステムおよび治療法による心不全患者の治療選択が拡大することが期待される。

文献

- 1) 中谷武嗣：補助循環の適応と実際。心不全治療への挑戦、堀 正二編、Medical View、東京、2003、116-124
- 2) Rose, EA et al : Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med 2001 ; 345 : 1435-1443

(中谷武嗣)

[検印省略]

新・心臓病診療プラクティス 2. 心疾患の手術適応と至適時期	定価 (本体 15,000 円+税)
2004年3月18日 第1版第1刷発行	編著 = 赤坂隆史・吉川純一 笠貫宏・土師一夫 別府慎太郎・松崎益徳
	発行者 = 浅井宏祐 発行所 = 株式会社 文光堂
	〒113-0033 東京都文京区本郷 7-2-7 電話 東京 (03)3813-5478(営業) 東京 (03)3813-5411(編集)
乱丁・落丁の際はお取り替えます。	印刷所 = 広研印刷株式会社
©赤坂隆史・吉川純一・笠貫宏・土師一夫・別府慎太郎・松崎益徳, 2004 Printed in Japan	
ISBN4-8306-1681-4	

- ・本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信 (送信可能化権を含む) に関する許諾権は株式会社文光堂が保有しています。
- ・**JCLS** <(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、その都度事前に(株)日本著作出版権管理システム(03-3817-5670)の許諾を得てください。

体外設置式補助人工心臓

体外設置式補助人工心臓(VAS)は、心臓機能の100%代行が可能で、両心補助も行える流量補助手段であり、血液ポンプを体外に設置するため緊急例に対しても対応が可能である。また、血液ポンプに血栓など異常を認めた場合には、ポンプ交換が容易に行える。

国立循環器病センター臓器移植部

中谷 武嗣

NAKATANI, Takeshi



血液ポンプ 制御駆動装置
空気圧駆動 bridge to recovery
bridge to transplant

1. はじめに

重症心不全に対する機械的循環補助手段として、圧補助手段である大動脈内バルーンパンピング(IABP)や流量補助手段である経皮的心肺補助法(PCPS)あるいは補助人工心臓(VAS)がある。IABPやPCPSは簡便に用いることができるが、補助量や施行期間に問題がある。これに対しVASは、心臓機能の100%代行可能かつ、長期間の補助が可能で、自己心の仕事量を軽減し、自己心機能が回復するまでの補助(bridge to recovery)を行うために用いられる。また、補助自己心機能が回復しない場合には、心臓移植までの橋渡し(bridge to transplant)が期待される。

VASは、自然心臓を摘出し機械的心臓によりポンプ機能を代行する全置換型人工心臓(TAH)とは異なり、自然心臓を温存しその近傍に設置される。このVASの動物実験は、1958年にKusserowにより行われた¹⁾。その後1963年にはDeBakeyが、空気圧駆動ダイアフラム型VASを僧帽弁置換術後の心不全患者に10日間

使用し救命している²⁾。以後積極的に開発が進められ、米国では1970年代後半には開心術後の急性心不全に対する臨床応用が行われ、1984年には心臓移植へのブリッジとして用いられた。わが国においても1970年代に開発が進められ、1980年から臨床応用が開始されている^{3), 4)}。

2. 体外設置式補助人工心臓(VAS)の構造

VASは、血液ポンプ、制御駆動装置、送血・脱血カニューレおよびエネルギー源よりなっており、血液ポンプと駆動装置を体外に設置する体外設置式と、血液ポンプを体内に埋め込む体内埋込み式がある。血液ポンプには拍動型とし

ACE: angiotensin-converting enzyme
AVDO₂: arteriovenous oxygen content difference
BUN: blood urea nitrogen
BVAS: bi-ventricular assist system
CVP: central venous pressure
IABP: intra-aortic balloon pumping
LVAS: left ventricular assist system
PCPS: percutaneous cardiopulmonary support
PCWP: pulmonary capillary wedge pressure
RVAS: right ventricular assist system
SGOT: serum glutamate oxaloacetic transaminase
SvO₂: mixed venous oxygen saturation
TAH: total artificial heart
VAS: ventricular assist system

左房脱血および左室脱血：従来わが国においては装着が容易として左房脱血が用いられてきたが、体位により流量が変化すること、高度左心機能不全例では直接

的な減負荷を行いにくく、さらに左室内血栓形成の危険性があることより、最近では左室脱血が採用されるようになった。

表1 急性重症心不全の判定基準

主徴	
左心不全	
心係数	< 2.0 l/min/m ²
収縮期動脈圧	< 80 ~ 90 mmHg
左房圧	> 18 mmHg
右心不全	
心係数	< 2.0 l/min/m ²
収縮期動脈圧	< 80 ~ 90 mmHg
右房圧	> 18 mmHg
左房圧	< 5 mmHg
副徴	
尿量	< 0.5 ml/kg/h
SvO ₂	< 65%
AVDO ₂	> 7.0 vol%
臨床的印象	

でのダイヤフラム型、プッシャープレート型、サック型など、無拍動流型の遠心ポンプや軸流ポンプがある。駆動法としては空気圧や電気式などがあるが、空気圧駆動方式は外部からのあるいは内蔵の陽・陰圧発生装置が必要であり、体内埋込み式とするのは困難であるが、体外設置式としては信頼性が高い。

現在わが国で広く用いられているのは、体外設置式拍動型 VAS である。

3. 心補助法

心補助法としては、左心補助(LVAS)、右心補助(RVAS)および両心補助(BVAS)があり、病態に応じて適応される。特に、左心補助か両心補助が必要であるかが臨床的に問題になるが、LVAS 駆動には左心系へ血液が流入してることが必要であり、右心機能により LVAS の補助流量が規定される。最近では、右心補助手段として一酸化窒素の吸入や三尖弁形成術(三尖弁逆流を伴う場合)が積極的に用いられるよ

表2 慢性心不全における急性増悪例に対する補助人工心臓の適応基準

1) 左心補助人工心臓
内科的治療および/あるいはIABPに反応しない心不全
1) 血行動態
PCWP ≥ 20 mmHg
および
収縮期血圧 ≤ 80 mmHg あるいは心係数 ≤ 2.0
2) 副徴
1 時間排尿 ≤ 0.5 ml/kg
SvO ₂ ≤ 60%
臨床経過
急激な血行動態の変化
進行する腎機能障害*
進行する肝機能障害**
2) 右心補助人工心臓
左心補助人工心臓駆動下において一酸化窒素(NO)吸入を含む内科的治療および三尖弁形成術(高度三尖弁逆流例)に反応しない右心不全
CVP < 18 mmHg では、収縮期血圧 ≤ 80 mmHg あるいは心係数 ≤ 2.0
3) 適用除外
1) 回復不能な腎機能障害
2) 回復不能な肝機能障害
3) 呼吸不全(循環不全に伴うものは除く)
4) 高度な血液障害(出血傾向など)
5) 重症感染症
6) インフォームド・コンセントがとれない場合
* : 進行する腎機能障害の指標
BUN ≥ 40 mg/dl および/あるいはクレアチニン ≥ 2 mg/dl
1 時間排尿 ≤ 0.5 ml/kg (利尿剤の使用下)
** : 進行する肝機能障害の指標
総ビリルビン ≥ 2.0 mg/dl および/あるいは SGOT ≥ 200 U/l

うになり、右心補助を必要としない症例が増加している(表1, 表2)。

4. 体外設置式 VAS の装着法

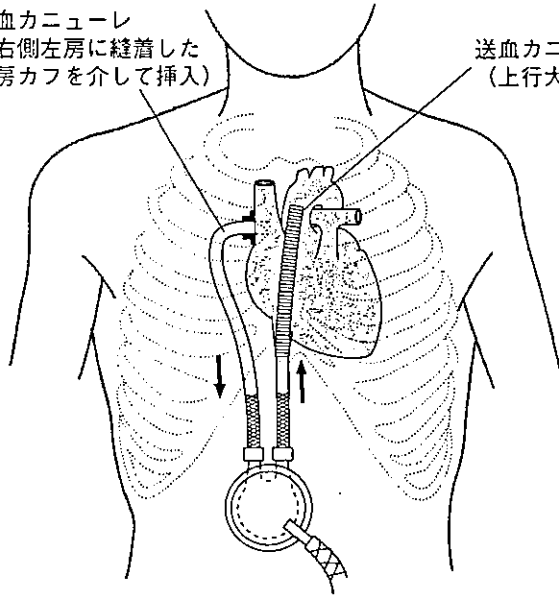
装着は全身麻酔、開胸、体外循環下に行われる。

fill-to-empty (full-fill full-empty) モード：血液ポンプ内の血液充満の状態をセンシングし、血液が十分に充満した状態で駆動を開始し、血液が十分に排出さ

れた段階で拡張を開始する駆動法で、血液ポンプの効率がよく、血栓形成の危険性が少なく、さらに生体の状況に応じた駆動が行える。

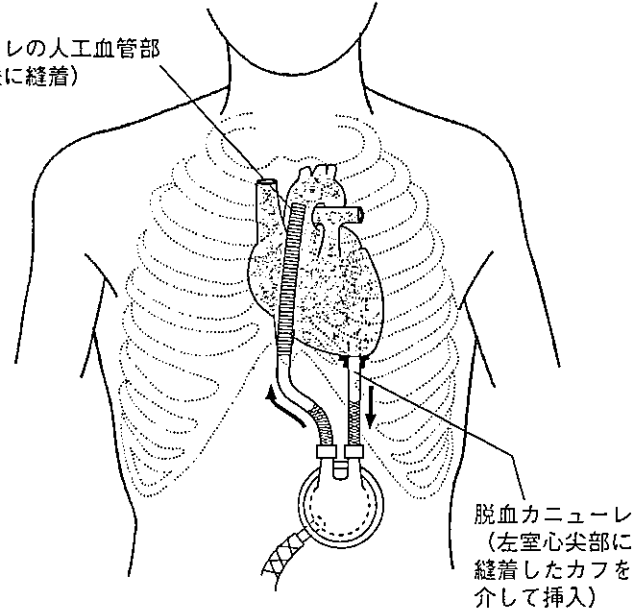
a) 左房脱血方式左心補助

脱血カニューレ
(右側左房に縫着した
心房カフを介して挿入)



b) 左室脱血方式左心補助

送血カニューレの人工血管部
(上行大動脈に縫着)



脱血カニューレ
(左室心尖部に
縫着したカフを
介して挿入)

図1 体外設置式補助人工心臓

LVAS の場合、左房脱血方式では右側左房に心房カフを縫着し、このカフを介して脱血カニューレを挿入する(図1a)。また、送血カニューレの人工血管部を上行大動脈に縫着し、血液ポンプを右上腹部に固定する。左室脱血方式では、左室心尖部にカフを縫着し、このカフを介して脱血カニューレを左室に挿入する(図1b)。血液ポンプは左腹部に固定する。

RVAS では、右心房に心房カフを介して脱血カニューレを挿入し、送血カニューレの人工血管部を肺動脈に縫着する。血液ポンプは右上腹部に固定する。LVAS との併用時には、左房脱血であればRVASがLVASの左側に、また左室脱血であれば右側に設置される。

5. VAS 駆動条件の設定

空気圧駆動における駆動は、通常、駆動陽圧および陰圧、収縮時間、トリガモード、ポンプ駆動回数などを設定して行う。駆動圧は、生体

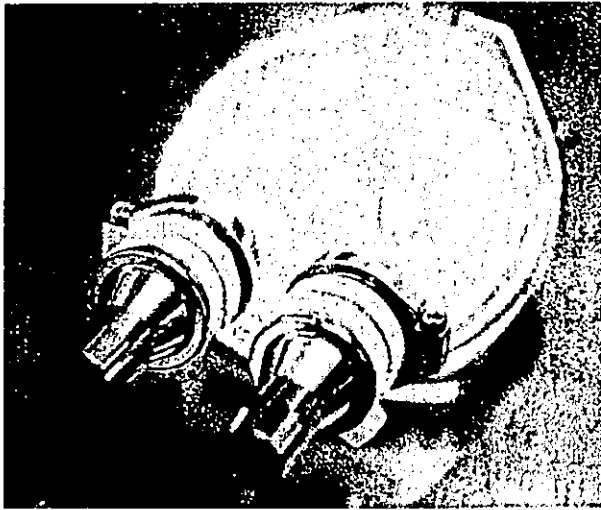
の血圧、駆動チューブ長などを考慮して設定される。トリガ方式には、心電図同期、固有レート、fill-to-empty (full-fill full-empty) モードなどがある。装着早期あるいは自己心機能の低下が著明な状態では、最大のポンプ拍出量が得られるように調整する。トリガ法の選択では、IABP と同様に counterpulsation^{*1} 効果を期待して心電図同期が優先される場合もある。心電図同期が良好に行われる場合には有効である。しかし、VAS 装着早期は種々の不整脈を伴うことが多く、不整脈時にVASの駆動が不規則になり、流量が低下する。さらに、心電図波形を良好にモニタし続けることは困難である。また、長期補助中にリハビリを開始すると、良好な心電図波形を安定してモニタすることは困難となる。

VAS は圧補助法のIABPと異なり、心電図同期を行わなくても血液ポンプに血液が流入すれば血液の駆出は可能である流量補助法であり、

VAS 駆動中の循環管理: VAS による循環補助を必要とする場合、短期の補助では心機能の回復が得難いことが多く、ACE 阻害剤や β ブロッカーなどの内科的

な抗心不全治療の併用および不整脈のコントロールが心機能の回復を得る上で重要である。

a) 血液ポンプ



b) 制御駆動装置 (VCT-50)

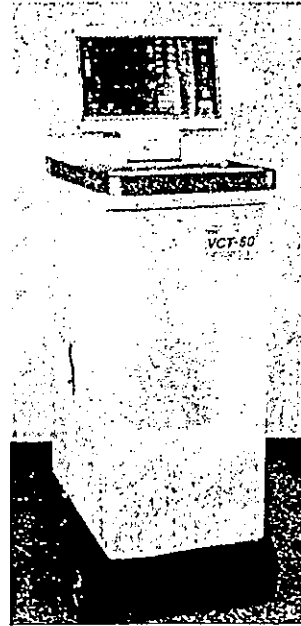


図2 東洋紡製VAS (国立循環器病センター型)

自己心との同期を必要としない。したがって、VASの駆動を安定して行うためには、固有レーンや fill-to-empty モードを選択する。

6. おもな血液ポンプ体外設置式VAS

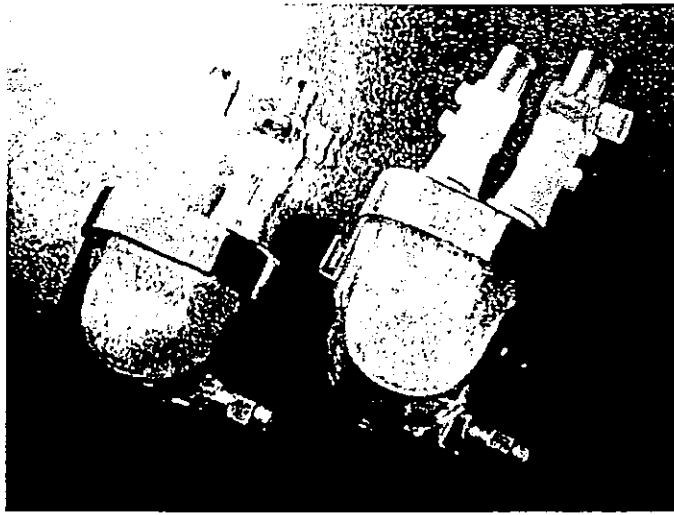
1) 東洋紡製国立循環器病センター型(国循型)(図2)
東洋紡 VAS は、空気圧駆動ダイヤフラム型で、材料にはセグメント化ポリウレタンを使用し、血液接触面は TM-3 が用いられ、良好な抗血栓性および機械的耐久性が得られている⁵⁾。成人用血液ポンプとして、Sorin 弁(23 mm)が組み込まれ、1 回拍出量 70 ml、最大拍出量 7.1 l/min で、2 l/min 以上の流量を維持することが推奨されている。脱血管の生体側内径は 9 mm で、送血管には内径 12 mm の人工血管が組み込まれている。従来、電磁流量計を人工血管部に装着して流量を測定していたが、長期使用時に剥がれる安定性や感染防止を考慮して最近では装着しないことが多い。体外の送血管に超音波流量計を装着して流量測定が行われることもある。駆動制御装置は、通常は外部からの陽・陰

圧を用いるが、内部に陽・陰圧発生装置を内蔵している。駆動法としては、心電図同期、固定レートがおもに用いられるが、左房圧および電磁流量計によるポンプ流量を入力することによる定値制御やインピーダンス法による fill-to-empty 駆動も可能である。また、VCT-50 は可動性を考慮した形状で、内蔵バッテリーにより 30 分間の駆動が可能で、病院内での移動が行える。最近では、左室脱血方式により 3 年以上の補助例もあり、また 2 年 4 カ月後に心臓移植が行われた症例もみられるようになっている。

2) 日本ゼオン・アイシン精機製東京大学型(図3)

血液ポンプは日本ゼオン社製空気圧駆動式塩化ビニル製サック型である⁵⁾。カニューレを含む血液接触面は、ポリウレタン・シリコンゴム共重合体の cardiothane で被覆し抗凝固性を高めており、血流計プローブが送血側に組み込まれている。また、1 回拍出量が 40 ml および 60 ml のものがあり、おのおの 1.5 l/min 以上および 2.3 l/min 以上の流量を維持することとされ

a) 血液ポンプ



b) 制御駆動装置(コラートBP1-V)

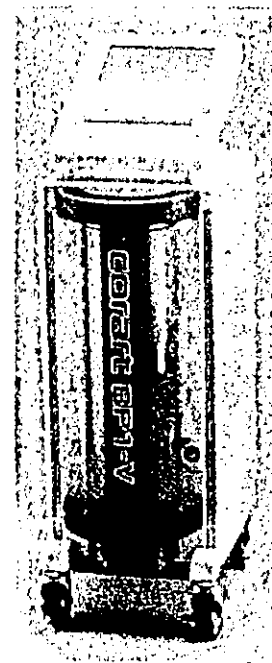


図3 日本ゼオン・アイシン精機製VAS(東京大学型)

ている。なお、40 ml/ポンプでは、19 mmのSorin弁が装着されており、脱血管の内径は8 mm、送血管先端の人工血管は内径10 mmのゴアテックスが用いられている。

駆動装置はアイシン精機製で、コラートBP1-VはIABPの駆動も可能である。駆動モードとしては、心電図モード、動脈圧モード、INTモード、EXTモードがある。また、30分以上のバッテリー駆動が可能である。

3) Thoratec VAS(図4)

血液ポンプおよび送・脱血管は、ポリウレタンのThoralonで作製されており、2相とし血液接触面においては抗血栓性を高め、もう1相では機械的耐久性を高めるようにしている⁶⁾。また、血液ポンプはBjork-Shiley Monostrut弁を使用し、送血管には14 mmのDacronグラフトを用い、1回拍出量65 ml、最大7.2 l/minである。制御駆動装置は、病院内で使用するものと、ブリーフケース大で9.8 kgのバッテリー駆動のもの(TCL-II)がある。駆動法には、固定モード、心電図同期モード、fill-to-emptyモード(内蔵のセンサで拍出量を計測)があるが、通常fill-to-emptyモードが用いられる。

7. 東洋紡VASにおける駆動条件の設定

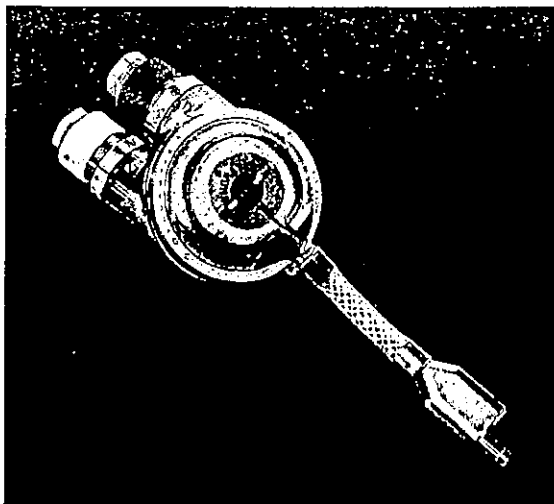
東洋紡VASでは、通常、固有レートを選択し、

駆動回数は装着初期は100～120 bpmを選択する^{7),8)}。その後自己心機能に応じて80～90 bpm前後に減少する。駆動陽圧は、最高血圧より50 mmHg以上を維持するようにし、装着初期には血圧の変動などがあるため250 mmHg前後に設定する。その後、循環動態が安定すれば210～220 mmHg前後に設定する。血圧が高い場合には、積極的にACE阻害剤や β ブロッカーなどを併用する。また駆動陰圧は、通常、40～50 mmHg前後に設定する。なお、駆動陰圧を50 mmHg以上に上げて補助流量は大きく変化しない場合が多い。%-systole(収縮時間)は、ポンプ内血液充満の程度をみながら、完全充満・完全駆出を行える条件に設定する。この場合、完全充満をすべての駆動時にみられるようにすることは、急激な左心系への流入血液量の増加に対応できないため、数拍に1拍ないし2拍みられるように調節する。

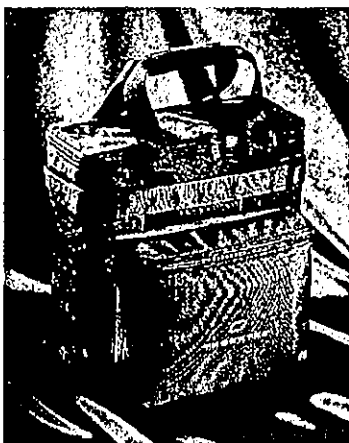
8. 抗凝固療法

VAS装着後、外科的出血がコントロールされた段階で開始することが多い。経口摂取ができない場合には、ヘパリンあるいは低分子ヘパリンが用いられる。経口摂取開始後は、ワーファ

a)血液ポンプ



b)制御駆動装置(バッテリー駆動, TCL-II)



c)制御駆動装置(病院内使用型)

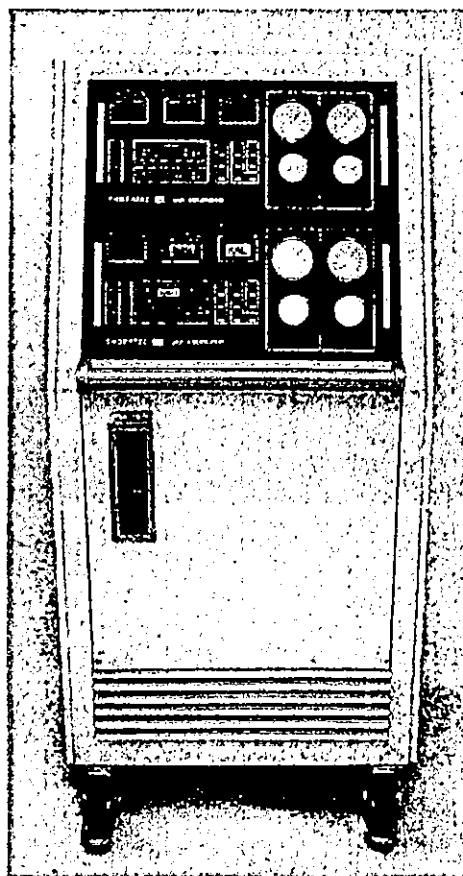


図4 Thoratec VAS

リン(P_T-INR *² 3 ~ 3.5)および抗血小板剤の併用が行われる。ポンプ流量が少なくなると血液が凝固しやすくなり、血栓形成が促進されるため、ポンプ流量を一定以上に保つようにする。

9. 血液ポンプの交換

東洋紡および日本ゼオン社製の血液ポンプは1カ月の使用を目標として開発されたものであり、30日で交換することとされている。東洋紡製ポンプにおいては、これまでの臨床経験上数カ月以上単独ポンプでの駆動が可能であり、注意深い観察を行いながら異常を認めない場合には、数カ月程度単独ポンプによる駆動が行われている。

東洋紡製ポンプでは、通常、ポンプ内に血栓形成を認めた場合、血栓の状態(大きさ、範囲、

可動性の有無など)を観察し、小範囲の非可動性血栓で、その時点での抗凝固療法が不十分な場合には、血栓の推移に注意しながら抗凝固療法の適正化を図る。血栓が大きいあるいは可動性がある場合には、ポンプ交換が必要となる。ポンプ交換は、通常手術室で覚醒下に行う。自己心機能が安定していれば、ヘパリン(100単位/kg)投与後にポンプの駆動を停止し、ポンプ交換を行う。自己心機能が低下している場合には、一時的なカテコラミンの投与あるいはPCPS補助下でのポンプ交換を考慮する。

10. 感染予防

VASによる循環補助を長期行う場合、感染予防が重要となる⁹⁾。特に体外設置式では2つのカニューレが皮膚を貫いているため、医療スタッフのみならず患者本人や患者家族にも感染防止の重要性を理解してもらうようにすることが大

切である。血液ポンプに触れる場合、手洗いと消毒を徹底し、手袋を使用する。さらに、カニューレの皮膚貫通部に力を加えないように配慮し、同部の創傷治癒の促進を図る。また、血液ポンプの動揺が少なくなるように固定カバーを用いる。同部の発赤や発熱など感染兆候に注意し、感染対策室と連携して抗生剤の投与などを行う。

11. 機器および環境の整備

VAS 適用患者では、常に駆動が必要であり、定期的に装置の異常がないかチェックする。また、安定した電源と空気圧源の確保を行う。バッテリーの完全充電には通常 24 時間以上かかり、フル充電しても、内蔵空気圧装置を用いた場合の持続時間は 30 分程度であり、常にバッテリーを AC 電源に接続しておく。

12. 最後に

最大限の薬物治療や IABP, PCPS などの補助循環を使用しても改善しない重症心不全患者が VAS の対象となる。長期の使用を考慮すれば体内埋込み式が望ましいが、現在使用できる装置は大きく、体格の面で使用できない患者が多い。また、両心補助が必要な場合にも体外設置式で対応せざるを得ない。また、緊急症例では体外設置式が第一選択となる。体外設置式においても 3 年以上の駆動が可能であり、小型駆動装置が導入されれば病院外での生活も可能となるため、当面、体外設置式 VAS は必要と考えられる。

■著者連絡先メールアドレス
tnakatan@res.ncvc.go.jp

用語解説

* 1 counterpulsation

心周期に同期させて、自己心の収縮時に IABP のバルーンを収縮させる、あるいは VAS 血液ポンプへの血液流入を行い、自己心の拡張時に IABP のバルーンを膨張させる、あるいは VAS 血液ポンプからの拍出を行うことで、心収縮力の有効利用 (systolic unloading) を行なうとともに、冠血流を増大させる (diastolic augmentation)。

* 2 PT-INR

プロトロンビン時間 (PT) は、抗凝固薬として用いられるワーファリンの効果を判定するために用いられてきた。しかし、この PT 値には施設間でのばらつきがあるため、PT の測定結果を標準化するために、最近では International Normalized Ratio (INR: 国際標準比) で表すようになった。人工弁装着患者では通常 PT-INR を 2~3 に維持するようにワーファリンの投与が行われる。

文献

- 1) Kusserow BK: A permanently indwelling intracorporeal blood pump to substitute for cardiac function, *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 4: 227, 1958
- 2) DeBaakey ME: Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience, *Am J Cardiol* 27: 3-11, 1971
- 3) 中谷武嗣: 重症心不全に対する体外設置型補助人工心臓治療 - わが国の臨床経験, *Heart View* 3(4): 78-82, 1999
- 4) 中谷武嗣: 各種の補助人工心臓の種類とわが国の患者登録(補助人工心臓の ABC), *ICU と CCU* 25(7): 471-478, 2001
- 5) Takano H, Nakatani T: Ventricular assist systems: experience in Japan with Toyobo pump and Zeon pump, *Ann Thorac Surg* 61: 317-322, 1996
- 6) Farrar DJ: The thoratec ventricular assist device: a paracorporeal pump for treating acute and chronic heart failure, *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 12: 243-250, 2000
- 7) 中谷武嗣, 花谷彰久, 庭屋和夫: 補助人工心臓のメンテナンス, *ハートナーシング* 2002 年秋季増刊: 228-233, 2002
- 8) 中谷武嗣: 補助循環と心臓移植, *カレントセラピー* 22: 71-76, 2004
- 9) 平川祐子, 堀由美子, 奥田理恵子ほか: 補助人工心臓装着中の患者看護, *ハートナーシング* 2002 年秋季増刊: 101-118, 2002



人工肺・体外循環 2

中谷 武嗣 (国立循環器病センター臓器移植部)

工藤 龍彦 (東京医科大学八王子医療センター心臓血管外科)

人工肺・体外循環 2 の一般演題 5 題に関して報告する。

第 67 席：「波動型ポンプの人工心肺使用時における酸素化能の遠心ポンプとの比較」と題して、北里大学医療衛生学部臨床工学専攻電子工学研究室の佐藤直己氏が東京大学との共同研究として発表された。波動型ポンプは、東大グループが完全植込型人工臓器用として開発を進めているが、その特性として、小型で高い応答性があり、低回転で高流量を得ることができ、拍動流も作り出せることが挙げられている。さらに流量波形に表れる振動（リップル）が人工肺での酸素化を増加することが期待できるとして、人工心肺における血液ポンプとして、遠心ポンプとの比較を行っている。その結果、リップルがないほうが酸素化能が良好であった。しかし、振幅および周波数の調整によってさらにより酸素化能が得られる可能性が示唆されたと報告した。波動型ポンプが、人工肺の酸素化能を向上させる小型血液ポンプとして人工心肺に用いることができるのか興味あるところであり、今後の検討を期待したい。

第 68 席：「横流式血液ポンプの開発とその評価」と題して、東京電気大学大学院理工学研究科の芳仲章氏が発表された。PCPS 装置の小型化を行うために、血液ポンプから人工肺への血液流入を均一化し高性能なシステムの開発を目指し、ポンプハウジングの異なる横流式血液ポンプを試作し、その流量特性および揚程を検討した。横流式血液ポンプの試作は CAD および光造型機を用いて行い、充填量 120 ml のものを作製している。その性能は、回転数 2000 rpm/時、流量 5.2 l/min、揚程 42 mmHg で、新しい一体型人工肺の血液ポンプとしての可能性があることを報告した。今回の検討は血液ポンプのみの検討であり、今後人工肺と一体化した状態でのポンプ性能や抗血栓性および溶血の評価について、報告を待ちたい。

第 69 席：「横流式血液ポンプ一体型人工肺の性能評価」と題して、東京電気大学大学院理工学研究科の富塚史郎氏が発表された。この発表は、前席での横流血液ポンプを人工肺と一体型とし、デバイスとしての評価を行っている。人工肺にはポリオレフィン膜を用い、膜面積 1.1 m²、充填量 360 ml とし、生理食塩水および牛血液を用いて検討

された。流量は牛血液で、2000 rpm にて 2.15 l/min であった。また、揚程は牛血液で締切圧 61 mmHg、開放圧 43 mmHg であった。今回の検討では、流量および揚程ともに一体型人工肺システムとして必要な血液ポンプ特性を満足していなかった。一体型人工肺システムは、回路の低充填量化や迅速なセットアップに有用であるが、横流血液ポンプを用いるためにはその流量特性を向上させる工夫が必要である。今後発表者が述べているように、羽車の直径を大きくする、あるいは羽根形状を変更するなどした上での検討結果の報告を待ちたい。

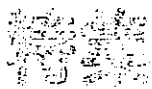
第 70 席：「モジュール形状が人工肺性能に与える影響のシミュレーション解析」と題して、早稲田大学理工学部の稲生雄一郎氏が発表された。外部灌流膜型人工肺の性能は、その形状や中空糸の配糸方法により変化するが、実験での定量的評価は困難である。そこで、発表者は、至適な形状決定の指針を得る方法として、圧力損失と酸素移動速度への形状の影響をシミュレーション解析による定量的評価を試みた。今回の検討では、中空糸膜面積およびプライミングボリュームを一定とし、モジュール高さ、入り口・出口側血流流路幅を固定し、モジュール芯径を変化させ、血液流動状態をシミュレーション解析し、圧力損失を評価し、さらに酸素移動速度も評価した。その結果、芯径が大きくなるほど、圧力損失および酸素移動速度が減少した。しかし、単位圧力損失当たりの酸素移動速度を評価基準とすると、芯径が大きいくほどその値が大きくなった。したがって、芯径が大きいくほど高性能であったが、今回の検討では、芯径が大きいくほど人工肺も大型化するため、臨床で必要とされる小型化には問題があった。今後、人工肺形状に関するパラメータを組み込んだシミュレーションにより、高性能小型人工肺のデザインが行えることが期待された。

第 71 席：「小児用人工心肺装置を細径化するための検討」と題して、聖隷浜松病院臨床工学室の北本憲永氏が発表された。人工心肺の初期充填量を軽減するために、回路長の短縮に加え、回路径を小さくすることも重要である。そこで、5/32、3/16、1/4 インチチューブを用い、流量と回路長の関係を検討した。その結果、小児用として一般的

な1/4インチチューブでは、回路長100 cm、流量2.0 l/minで43 mmHgの抵抗であった。これに対し、3/16インチチューブを用いると流量2.0 l/minで同様の抵抗は約30 cm(25 cmで38 mmHg)であった。発表者の施設では、メインチューブを3/16インチとし、ポンプ出口からカニユーレ接続部までを33.5 cmとすることで、回路抵抗を増さずに低充填化を行っていると報告している。小児用人工心肺回路の低充填化においては、回路径を細くすると

もに、回路径が細くなることによる回路抵抗にも配慮することの重要性が示された。

本セッションにおいては、人工心肺における小型低充填システムの実現に向けた新たな血液ポンプの開発、血液ポンプおよび人工肺の形状および回路に関する検討が報告され、今後さらに臨床応用へ向けた研究成果の発表を期待したい。



骨髄幹細胞の心筋細胞への分化

中谷 武嗣 富田 伸司

心筋障害が高度な心不全に対して、心臓移植は有力な治療手段でその治療成績も良好であるが、ドナー心の不足が問題である。心補助手段の一つとして、骨格筋を心臓周囲にまきトレーニングを行うことで心補助を行う心筋形成術が試みられた¹⁾。しかし、手術侵襲が大きい割にその補助効果が遅発性で、かつ限定的であるため、現在では行われなくなった。その研究の中で、骨格筋を細胞レベルに細分し心筋へ移植することで、移植細胞の心筋化を伴い、心機能改善効果を得られるのではないかと、心臓への細胞移植の研究がスタートした²⁾。その後、移植する細胞種について種々の研究がなされたが、本稿では、細胞源としての骨髄幹細胞を中心に概説する。

1 外因性幹細胞移植

骨髄細胞は細胞移植に用いる細胞種として種々の利点を持っている。まず、細胞の採取法としての骨髄穿刺は臨床的な手技として確立している。また、自己組織を用いるため、免疫抑制の必要がなく、倫理的にも問題とならない。骨髄細胞の多くは造血幹細胞であるが、間葉系の幹細胞が存在し、条件により骨、軟骨、脂肪細胞へ分化誘導が可能である。骨髄細胞を経代培養すると、接着能の弱い造血幹細胞は除去され、線維芽細胞に似た“間葉系幹細胞”を含む集団となるが、この間葉系幹細胞を同定する方法が確立されていない。このため、間葉系幹細胞の研究が遅れている。

心筋細胞が 5-azacytidine 処理を行った骨髄細

胞から分化誘導されるとする報告が 1999 年に行われた^{3,4)}。さらに、経静脈的に移植された骨髄細胞も心筋細胞へ分化し得ることが報告され⁵⁾、心筋細胞移植の細胞源として骨髄が注目されるようになった。

多くの研究グループが心筋細胞、内皮細胞、平滑筋細胞などの表現型 (phenotype) を示す成人幹細胞の分離を試みてきた。Orlic らは Lin-C-kit⁺細胞が梗塞心筋細胞を再生すること⁶⁾を、また Jackson らは SP (side population) 細胞が虚血心筋を再生すること⁷⁾を報告した。最近では、Beltrami らが、Lin-C-kit⁺細胞を虚血心に注入すると、新生血管や心筋細胞を含む心筋を再構築されることから、Lin-C-kit⁺細胞が心幹細胞であると報告している⁸⁾。これに対して、Murry ら⁹⁾や Balsam ら¹⁰⁾は、造血幹細胞 (Lin-c-kit⁺細胞, Lin-c-kit⁺Scar⁺) は、心筋梗塞において心筋細胞に分化しないことを示した。多くの研究者が幹細胞を *in vitro* や *in vivo* で操作することを試みているが、現状では、ヒト心筋細胞や心筋芽細胞を効率よく臨床応用に十分な量を培養する技術は確立されていない。

細胞移植においては、ホスト細胞とドナー細胞が電気的結合を行い同期して収縮することにより心臓ポンプ機能を改善することを目指している。しかし、この電気的結合が不完全であると不整脈の誘引となることが問題視されている。2000 年にフランスの Menasche らは、自己骨格筋芽細胞を虚血心筋へ細胞移植を行う第 1 相の臨床試験を

Differentiation of bone marrow derived stem cells to cardiac cells

Takeshi Nakatani [著者連絡先] 国立循環器病センター 臓器移植部 (〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1)
Shinji Tomita : オークランドシティ病院 心臓血管外科 (オークランド市, ニュージーランド)

行ったが、10例中4例において心室頻拍のため埋め込み型除細動器(AICD)の装着を行ったと報告している¹¹⁾。しかし、その後これらのAICDが不整脈による作動はみられなかった。われわれの動物実験での検討では、致死的な不整脈の発生を認めなかった¹²⁾。この不整脈の問題に関しては、今後さらに検討が必要である。

また、骨髄細胞による心臓血管系の再生に関して、Asaharaらは、末梢血に骨髄からの血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cells:EPC)が存在し、虚血心筋において脈管新生(vasculogenesis)や血管新生(angiogenesis)に貢献していることを報告した¹³⁾。また、Shintaniらは、骨髄単核球細胞(bone marrow mononuclear cell:BM-MNC)による虚血肢における血管新生を報告し¹⁴⁾、わが国において臨床応用が行われている。BMMNCの利用は、培養する必要がなく用いやすい。また、骨髄細胞からのサイトカインが血管新生に大きな役割を果たしていると考えられている¹⁵⁾。さらに、虚血心筋に対しても外科的に注入する方法が試みられている¹⁶⁾。これらは、骨髄細胞によるvasculogenesisやangiogenesisにより、虚血心臓を再生させようとするものである。

骨髄細胞を用いることの容易さもあり、種々の臨床研究が進められている^{17,18)}が、これらは、血管新生と心筋細胞の新生の二つを合わせようとするものである。骨髄細胞移植による心機能改善のメカニズムについては、未だ詳細は不明であり、今後の研究が必要である。

② 内因性幹細胞移植

これまで成人の心筋細胞は増殖再生しないとされてきた。1998年頃からAnversaらのグループは、成人心筋細胞も分裂増殖することができ、体内に存在する幹細胞(内因性幹細胞)による病的心臓の自己再生能を報告した¹⁹⁾。外因性の細胞と異なり、外科的手術や増殖を行う必要がないため、汎用性は高いと考えられる。さらに、内因性幹細胞の働きを人為的に賦活化できれば、外部からの細胞移植は不要になる。

Olicらは、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)と幹細胞因子(SCF)をマウス急性心筋梗塞モデル

に投与したところ、心機能の改善、生存率の改善を得られたと報告し、G-CSFとSCFによる幹細胞の賦活化が示された²⁰⁾。しかし、再生された心筋がホストの心筋由来か骨髄由来かについては不明である。

そこで、著者らは、この内因性幹細胞は骨髄由来かどうかを確認するために、GFP遺伝子組み換えマウス由来骨髄細胞(GFP-BMC)を放射線照射後のC57b6マウスに移植し、キメラマウスを作製した。心筋梗塞モデルにおいて、心筋梗塞1ヵ月後には、G-CSF投与群において生存率の改善傾向を認めた²¹⁾。また、心筋梗塞境界部では、G-CSF群において、GFP-BMC数がコントロール群より有意に増加した。さらに、そのGFP-BMCのうち約20%がトロポニンI陽性細胞で、ネスチン陽性細胞も多数認めた。同様の結果はdoxorubicinによる心不全モデルにおいても確認された²²⁾。この結果から、再生心筋の細胞源のひとつは骨髄であり、G-CSFによりその効果が増強されることが示唆された。しかし、骨髄由来の心筋細胞数は少なく、心臓ポンプ機能の改善効果には限界があることが示されている²³⁾。また、G-CSFはさまざまな生理学的な役割を持っており、われわれは、G-CSFが病的な心筋に直接働き、G-CSFレセプターを介してトロポニンI陽性細胞の増殖を増強することを確認している²⁴⁾。最近Beltramiらは、心臓幹細胞が心臓内に存在することを報告している⁸⁾。

2002年にSataらは、造血幹細胞が動脈硬化に寄与することと報告した²⁵⁾。また、韓国のグループが、急性心筋梗塞後に冠動脈内ステント挿入術が行われた患者に対してG-CSF治療を行ったところ、高率でステント内再狭窄を認めたと報告している²⁶⁾。内因性幹細胞は、障害された心筋とともに動脈硬化巣にも遊走する可能性があることを警鐘している。今後、内因性幹細胞遊走の生理学的メカニズムが解明することができれば、心筋障害に対する内因性幹細胞を用いた治療を効果的に行うことが可能となる。

③ 心臓内環境因子

幹細胞の心筋への分化に環境因子(cardiac