

表2 左室形成術の適応

| |
|--|
| <p>対象 著明な左室拡張（左室拡張末期径；LVDd \geq 70mm）と僧帽弁逆流（Ⅲ/Ⅳ度以上）を伴う拡張型心筋症</p> <p>術式 1. 左室壁部分切除+僧帽弁置換/形成術 左室後壁に著明な菲薄化/壁運動低下を認める症例 2. 僧帽弁形成術 後壁の壁運動が良好で壁厚が維持されている症例</p> |
|--|

なったため、緊急手術となった。予定手術3例の経過は良好で、最長例は4.5年を経過するが、現在外来加療を続けている。しかし、緊急例4例では術後IABPによる循環補助を必要とした。うち2例は心不全進行によりLVASへ移行し、他の2例は退院したが、その後心不全悪化により死亡した。

3. 心臓移植

1) 移植待機例

われわれは、心臓移植が考慮される重症慢性心不全症例に対し、1990年10月から臓器移植医学的適応症例検討会において検討を行ってきた。これまでに日本臓器移植ネットワークに65例登録したが、うち54例はDCMで、平均35歳であった。また、65例中39例はVAS装着例あるいは待機中にVAS装着を必要とした。これまでに8例が心臓移植を受け、13例が待機中に死亡したが、全例LVAS装着中であった。7例が渡航移植を希望し米国で移植を受けたが、うち4例はLVAS装着例であった。6例は取り消しとなったが、うち5例は心機能改善例(LVAS補助1例、左室部分切除術1例、成長ホルモン療法1例、長期カテコラミン投与2例)であった。現在31例が待機中で、うち14例がLVAS装着例である。

2) 心臓移植例

8例が心臓移植を受けたが全例DCMで、14

表3 国立循環器病センターにおける心臓移植症例のまとめ

| |
|--|
| <p>8例；14～55(33±15)歳；男7、女1 基礎疾患；DCM 8 待機状況；Status 1：8(LVAS 6*、カテコラミン2) 待機期間；29～629(316±241)日 LVAS補助期間；39～669(395±244)日 現状；社会復帰6、リハビリ中2</p> |
|--|

*：左室部分切除術後1例、僧帽弁形成術後1例

～55歳(平均33歳)、男性7例、女性1例であった。待機状況は全例status 1で、6例がLVAS装着例、2例がカテコラミン投与例であった。LVAS装着例では、第1例目はLA-LVASでその補助期間は39日であったが、以後延長し、その補助期間は最長669日(平均395日)におよんだ。また、登録待機期間も29～629日(平均324日)におよんだ。

臓器提供施設は、遠隔地7例、近畿地区1例で、搬送には6例でチャータージェット機、1例でヘリコプター、1例で緊急自動車を使用した。搬送時間は67～144分(平均102分)で、虚血時間は188～226分(平均211分)であった。心筋保護液としては、当初St. Thomas液を用い、7例目からはCelsior液を用いた。移植手術術式は、第1例は従来から行われてきたLower-Shumway法を、2例目では両大静脈吻合法(Bicaval法)を用い、3例目以降は右房後壁の一部を温存するmodified Bicaval法を用いた。免疫抑制療法は、ciclosporin-A(ネオーラル[®])、mycophenolate mofetil(セルセプト[®])、およびステロイド(初期：methylprednisolone(ソル・メドロール[®])、維持：prednisolone(プレドニン[®]))による三者併用療法を用いた。なお、腎機能障害を伴った4例に、抗胸腺細胞抗体製剤であるムロモナブ-CD3(オルソクロンOKT3[®])を用いた。3例で国際心臓肺移植学会(ISHLT)分類grade 3Aの拒絶反応を2回認めたが、ステロイドパルス療法により軽快し

た。感染症に関しては1例で、肺炎およびサイトメガロウイルス胃炎を認めたが、治療により軽快した。現在2例はリハビリ施行中であるが、他の6例は、移植後1.5~3カ月後に退院し、復職、復学など社会復帰している。また、1年ごとに冠動脈造影と血管内エコー検査において冠動脈の異常の有無を検討している。

おわりに

これまでの経験より、心不全が進行した重症心不全例において、心不全がコントロールされている症例では、左室形成術の適応が考慮される⁷⁾。心不全が進行し諸臓器障害を伴った症例では、VAS 適応により全身状態の改善を図り、心臓移植へのよい適応患者とするとともに、自己心機能の回復可能性を追求すべきと考える。さらに、LVAS 装着中における自己心への治療法として、薬物療法のみならず、心筋細胞移植などを検討することにより回復離脱例が増加し、LVAS の bridge to recovery としての有用性が期待される⁸⁾。

治療限界を超えた慢性重症心不全に対して、心臓移植は治療成績が期待できる有効な治療手段であり、わが国においても臓器移植法の施行により、ようやく実施されるようになった。これまでのわが国での施行例はまだ少数ではあるが、術後成績は良好である⁹⁾。今後、心臓移植定着により、各治療法の利点を活かした選択ができることが望まれる。

【文献】

- 1) Takano H, Nakatani T: Ventricular assist systems: Experience in Japan with Toyobo pump and Zeon pump. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 317-322.
- 2) 中谷武嗣, 花谷彰久, 宮武邦夫, 他: 人工心臓と心臓移植. *循環器専門医* 2001; 9: 51-56.
- 3) 慢性心不全治療ガイドライン. *Jpn Circ J* 2000; 64 (suppl 4): 1023-1079.
- 4) Nakatani T, Sasako Y, Kobashi Y, et al.: Recovery of cardiac function by long-term left ventricular support

in patients with end-stage cardiomyopathy. *ASAIO Journal* 1998; 44: M 516-M 520.

- 5) 中谷武嗣, 笹子佳門, 北村惣一郎: 重症心不全に対する補助人工心臓と左室縮小術の適応. *循環器専門医* 1999; 7: 307-312.
- 6) Kitamura S, Nakatani T, Bando K, et al.: Modification of bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1405-1406.
- 7) Suma H, Isomura T, Horii T, et al.: The Shonan Kamakura experience-early results of the Batista operation. In *Partial left ventriculectomy* (eds Kawaguchi AT, Linde LM). Elsevier, Amsterdam, 1998, pp 105-110.
- 8) Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al.: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964-967.
- 9) 花谷彰久, 中谷武嗣: わが国における臓器移植患者の予後: 心臓. *ICU と CCU* 2002; 26: 903-911.

質 疑 応 答

座長(堀) ありがとうございます。補助循環、それから左室形成術、心臓移植の現状について非常に要領よくまとめていただきました。どなたかご質問はありますか。

永井良三(東京大) 補助人工心臓をつけられたときに、もちろん離脱できればよいわけです。それまでの間、心筋保護を目的として、たとえばβ遮断薬、ACE 阻害薬を積極的に使うというようなことはしていただけますか。

中谷 全身状態が安定した段階で、その管理中に血圧が高いというようなことがあれば、ACE 阻害薬に関しては、比較的早期から使い出すということにしています。さらに落ち着いてくるようであればβ遮断薬も併用しています。基本的には全例1カ月前後のところでそれらの治療を開始しています。それから量を増やせるかどうかは、患者さんの心臓のfunctionによって変わってきます。治療を進められない場合でも治療を切ることはせずに、原則的には続けて様子を見るというようにしています。

座長 離脱できるかどうかということは、何かよい指標はありますか。

中谷 最初の写真でもお見せしたように、リハビリテーションをしています。このときに、今度は補助量をどうするかということですが、単に移植だけを考えるのであれば十分な補助を続けるという考え方になると思いますが、それぞれの症例によって異なりますが、現時点では、われわれは一応可能な限り最低保障量の補助量で行こうということです。ですから全身状態が安定な状態で、どちらかというと基本的には人工心臓の補助量を減らす方向にしています。そのときにまずβ遮断薬、ACE阻害薬を使います。それで運動をさせて、つらくないかということを見ます。自分の心臓の機能がよくなってきている人に関しては、運動をするときに、補助心臓の補助量をあえて変えずに行います。ということは、運動ができるということは、自分の心臓が働いているというかたちになりますから、それが一番簡便で、外した後のことも予想できま

す。そういうことができるものであれば、今度はもっと積極的に補助量を減らして行き、さらに行けるようであれば最終的にはカテーテルをして、その時に同時にドブタミン負荷をして心機能を評価し、それで最終判断しています。

座長 現在、心臓移植の施設の適応拡大が行われていまして、もともと3施設で行われていましたが、東京大学と埼玉医科大学がさらに増えて、あと2,3施設増える可能性があるということで、いまご審議していただいているところです。これから施設が増えますと、東京、大阪だけではなくて、搬送の問題もありますので、そういう面で便宜がはかれるだろうと期待するわけです。しかしかにはせんどナーの提供がきわめて伸び悩んでいる状態ですので、これからはわが国も心臓移植に向けて、本格的な稼働をするというステップにきているのではないかと思います。ありがとうございました。

心臓および心臓弁における 組織工学・再生医療技術の応用

NAKATANI Takeshi

中谷 武嗣

国立循環器病センター臓器移植部長

TOMITA Shinji

富田 伸司

国立循環器病センター研究所再生医療部研究室長

FUJISATO Toshiya

藤里 俊哉

国立循環器病センター研究所再生医療部研究室長

Summary

末期的心不全に対し、心臓移植は確実な治療法であるが施行数に限界がある。これに対し人工心臓あるいは異種移植などの研究開発が進められているが、いまだ問題がある。そこで、新たな治療手段として心筋への細胞移植の研究が進められている。また、弁膜疾患に対し、機械弁、異種生体弁あるいは凍結保存同種弁が用いられるが、抗凝固性、耐久性、成長性などに問題がありすべてを備えた再生医療心臓弁が期待されている。

はじめに

内科的・外科的治療抵抗性の末期重症心不全患者に対し、心臓移植は現在もっとも確実な治療手段である。しかし、ドナー不足のため施行数は限られており、代替治療法の研究が進められている。人工心臓は心臓移植のブリッジとして有効で、埋込み携帯型の導入によりそのQOLも向上してきた。しかし、抗血栓性や感染コントロールさらには耐久性などの問題が存在する。異種移植は免疫制御や異種-人間のウイルス移行の問題など解決すべき問題がある。1980年代には、広背筋をフラップとし不全心の周囲に巻き付け、骨格筋である広背筋をトレーニングにより心筋化し、心臓に同期させて収縮することにより病的な心筋を補助するDynamic Cardiomyoplastyの研究が行なわれ、その臨床応用も行われた。

しかし、手術侵襲が大きく、初期からは大きな補助効果を期待できなかったため、広く適応されるようには至らなかった。そのなかで、広背筋のような骨格筋を細胞レベルに細分し心筋内へ移植すると移植細胞が心筋化し、心機能の改善が得られるのではないかという考えのもとに、重症不全心治療としての細胞移植の研究がスタートした¹⁾。

心臓弁膜症により弁置換を必要とする患者は、日本人工臓器学会の調査によると1999年に年間8千人以上で、80%が機械弁、20%が異種生体弁であった。機械弁は、主にパイロライトカーボン製の2枚の半月板弁葉をもった二葉弁で、その耐久性と血行動態は満足すべきものだが、抗血栓性は解決されておらず抗凝固療法を一生継続する必要がある。また、異種生体弁は、ブタ心臓弁あるいはウシ心臓を免疫原

性の低下のためにグルタルアルデヒドで固定化したものが用いられる。この異種生体弁は抗凝固性に優れているが、耐久性は5~10年程度で、通常は高齢者が適用とされる。また、BSE問題をきっかけに、ウシ心臓の使用は控えられ傾向にある。近年、凍結保存による組織バンクが整備され、死体から提供された凍結保存同種弁が臨床で使用されつつある。機械弁に比べ抗血栓性で、異種生体弁に比べて耐久性で、そして両者に対して抗感染性に優れているとされる。しかしながら、提供数が限られているのが問題である。また、若年者は比較的早期に機能不全を来す症例も報告されており、免疫反応の関与が示唆されている。若年者に有効とされるRoss手術では自己肺動脈弁を大動脈弁位に置換移植し、肺動脈弁を凍結保存同種弁によって再建するが、大動脈弁位に移植された自己肺

動脈弁は患者の成長とともに増大する。これに対し、機械弁、異種生体弁および凍結保存同種弁は成長性を有しないため、小児患者の場合では再移植となる場合が多い。したがって、抗凝固性、耐久性、成長性などを備えた再生医療心臓弁が期待されている。

本稿では、組織工学・再生医療技術の応用について、心筋への細胞移植および再生医療心臓弁について概説する。

I. 心臓への細胞移植療法

Murryらはラット骨格筋細胞と新生児心筋や成熟心筋をco-cultureすることで、connexin43を発現しさらにgap junctionを介して同期的収縮することを証明した²⁾。他の細胞種に比べて筋肉組織を形成しやすいことや十分量を得られることから、多くの施設で研究されている。また、心筋の性質を維持しつつ培養が比較的容易なこと、心筋細胞であるためホストとの関係も良好な可能性があることより、ラット胎児心筋細胞 (fetal cardiomyocyte) も広く研究されている。

1992年には心筋内への移植細胞の生着とともに、ホストと組織学的に電気生理学的結合が示され³⁾、1994年頃から細胞移植による心機能改善効果が示された⁴⁾。しかし、臨床応用を行うには臨床用に入手できる細胞種である必要があり、胎児心筋細胞のように心筋の性格を持ちつつ増殖可能なものが望まれる。また、ES細胞 (embryonic stem cells) 由来心筋細胞などもあるが、倫理的問題を解決する必要がある。

細胞移植の新たな潮流として、虚血性心疾患に対する血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell: EPC) ま

たは骨髄単核球細胞移植を用いた血管新生という概念があるが、これは、Tufts大でAsaharaらがEPCを開発し⁵⁾、Muroharaらが骨髄単核球細胞移植を導入した⁶⁾ことに始まる。従来細胞移植においては、筋肉細胞を補充することによる心機能の改善を期待するものであったが、これは血管新生を誘導することで虚血領域の改善をめざすものである。さらに、血管・心筋新生に貢献する成体幹細胞の開発へ興味が出てきている。

1999年には骨髄細胞 (bone marrow cell) からの心筋細胞分化の誘導が報告され⁷⁾、心筋新生の源として骨髄が考えられるようになってきた。Tomitaらはブタ心筋梗塞モデルを用い、細胞移植後移植細胞が心筋様組織を構築すること、左心室全体および局所の心筋収縮能の改善、および血流改善などをMIBI (^{99m}Tc sestamibi SPECT imaging) にて確認した⁸⁾。また、Bittnerらにより dystrophic mdx mouseの末梢血管から骨髄細胞を移植すると、移植細胞が心筋組織へ取り込まれ、さらに心筋細胞へ分化することが示された。しかし、全骨髄細胞から移植細胞分画を特に選別しない場合、骨や軟骨などへ分化することが危惧される。分画、濃度、数などの細胞側の条件やホスト側の条件により状況は変わると考えられ、今後の検討が必要である。骨髄の中には造血幹細胞とともに間葉系幹細胞が存在するとされ、適切な条件により骨・軟骨・脂肪細胞へ分化誘導が可能となった¹⁰⁾。骨髄細胞は経代培養をくり返すと接着能の弱い造血幹細胞は除去され繊維芽細胞に似た細胞となり、この細胞は“間葉系幹細胞”と呼ばれている。最近では骨髄細胞から中枢神経細胞や肝細胞に分化しうることも報告され、間葉系

幹細胞よりさらに上流のES細胞と同等の内・外・中胚葉系細胞に分化しうる細胞として成人幹細胞 (adult stem cell) の存在が報告されている。標識された移植骨髄細胞が一度ホストの骨髄へhomingし、そこから下肢虚血部へ遊走し血管や骨格筋へ分化することが報告され、骨髄は造血系細胞とstromaという枠組みを超え、ES細胞と同等の分化能を有する細胞を含むheterogeneousな自己再生担当細胞集団と考えられるようになってきた。

骨髄細胞を細胞移植ソースとした場合、多くの利点がある。まず骨髄穿刺は臨床上よく行われる手技として確立し、さらに、このようにして得られた骨髄細胞は自己細胞であるため免疫拒絶反応がおこらず、倫理的に問題なく利用でき、広範な利用が考えられる。

Chiuらは、骨髄細胞の心筋分化誘導に対するCardiac Milieu (環境因子) の重要性や、connexin43の発現などを報告し、骨髄細胞が骨格筋芽細胞に比べより心筋細胞に近く機能する可能性を示した¹¹⁾。また、ヒト間葉系幹細胞を羊胎児に移植するとsite-specific differentiationがみられることや¹²⁾、Lin⁻c-kit⁺細胞が心筋内で心筋細胞・平滑筋細胞・血管内皮細胞に分化することが報告された¹³⁾。これらの現象には、環境因子の存在が推察されているが、*in vivo*の現象は細胞間情報伝達・電気刺激・圧刺激などのさまざまな因子が複雑に絡み合っており、その解析は困難である。著者らはこの現象を*in vitro*で模倣化することができれば、心筋分化誘導の現象の把握とその利用に大きく貢献すると考え、ラット新生児心筋細胞をホストの心筋 (CM) とし、Green Fluorescent protein発現遺伝子組み換えマウス (GFPマウス) 由来

の骨髄細胞 (GFP-BMC) を移植細胞とする共培養実験系を考案した。GFP-BMC 単独培養や、GFP-BMC と CM に隔壁を置いた double chamber 培養では、GFP-BMC に変化を認めなかった。それに対し、GFP-BMC と CM を混合した共培養系では、2 日後から CM と同期収縮を開始する GFP-BMC が現れた¹⁴⁾。また、免疫組織染色では、1 日後から myosin heavy chain-slow, 2 日後から connexin43 と心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide: ANP), 4 日後から troponin I が発現しさらに漸増した。5 日後には 2.5% が myosin heavy chain-slow 陽性細胞となった¹⁵⁾。この結果、ホストの心筋細胞との直接接着が幹細胞の心筋分化に重要な役割を果たしていることが判明した。このシステムにより、心筋分化誘導因子の発見、単離が可能になれば、心筋再生の分野で大きく貢献すると思われる。細胞移植により障害心の心機能が回復したという報告は多いが、心機能改善因子は多岐にわたっており、その詳細が明らかになれば、患者の病態に応じた細胞の選択も可能になると考えられる。

自己骨格筋芽細胞を用いた虚血心筋への細胞移植臨床第 1 例が 2000 年 6 月フランスの Menasche らによって施行され、既に 10 例の phase I 臨床研究が終了した¹⁶⁾。この 10 例中 4 例に心室頻拍 (ventricular tachycardia: VT) がみられ、これに対して植え込み型除細動器 (automatic implantable cardioverter defibrillator: AICD) 埋め込み術が施行されている。これまで、細胞移植による不整脈の副作用は報告されていなかったが、exogenous な細胞群を心筋内に打ち込み都合よく電気的に接合し同期収縮するのか、あるいは

不完全な接合が不整脈の誘因になるのか、今後の研究が必要である。

これまで一度傷害を受け死滅した成人心筋細胞は増殖再生しないと考えられてきた。しかし、1998 年頃から Anversa らが、成人心筋細胞もまた分裂増殖すると報告した¹⁷⁾。これは、endogenous な幹細胞による自己再生能という新たな分野を開くものとして期待されている。心臓の場を十分認識した状態で endogenous な細胞を人為的に賦活化することができれば、exogenous な細胞移植が不要になる可能性がある。しかし心筋内で再生像 (増殖) を持つ心筋細胞が、心筋または骨髄由来なのか、その両方なのか、そしてその現象は病的な心筋が機能的に回復するだけの能力があるのかなど、これから解決されるべき問題は多い。

II. 再生医療心臓弁

マサチューセッツ工科大学の Langer や Vacanti によって提唱された組織工学の手法は、既に米国で細胞を組み込んだ人工皮膚として製品化されている。同様の手法を用いた再生医療人工弁が、1995 年以降、彼らのグループから報告されている¹⁸⁾。また、ヒツジを用いた実験で Shinoka らは、末梢血管壁を細切し血管内皮細胞、平滑筋細胞、および線維芽細胞を分離した後 8~10 週間培養し、ポリグリコール酸製のシート状メッシュ上にまず線維芽細胞と平滑筋細胞を、その後 1 週間で血管内皮細胞を播種し、再生医療心臓弁葉を作成した。ヒツジ肺動脈弁の一葉をこの再生医療心臓弁葉と置換し、6 週後では正常組織と同様の組織が再生し、9 週以降は力学特性も正常組織と同等であったと報告している¹⁹⁾。さらに三葉を有するバルサルバ洞付きの

心臓弁組織 scaffold を開発し、細胞を播種することで *in vitro* で弁全体を組織工学的に作成し、臨床応用を計画中である。

一方、米国 CryoLife 社は 1992 年から米国政府の補助を受けて動物組織から細胞を除去した異種組織移植法の研究開発に取り組み、詳細を明らかにしていないが、SynerGraft を発表している。さらに 1999 年からは脱細胞化ブタ大動脈弁の臨床使用を開始し、2001 年には世界初の再生医療心臓弁として欧州で市販を開始している。これまでの経験では、移植後数カ月間で自己細胞が組織内に浸潤し、自己組織化している²⁰⁾。

ドイツ・ハノーバー医科大学の Haverich らは、1998 年から CryoLife 社と同様に異種生体弁から動物由来細胞を除去し、さらにレシピエントの自己血管内皮細胞の播種を行っている。彼らは界面活性剤である Triron X-100 やタンパク分解酵素であるトリプシン溶液を細胞除去に用いている²¹⁾。一方、英国リーズ大学の Ingham らは種々の薬液で細胞除去効果を検討し、sodium dodecyl sulfate (SDS) が最も細胞除去に適しているとしている²²⁾。また、ドイツ・フンボルト大学の Konertz らはヒツジを用いた 6 カ月間の慢性動物実験で、脱細胞化ブタ肺動脈弁に自己内皮細胞を播種することで弁の変形や石灰化も見られなかったと報告しており²³⁾、すでに臨床使用を開始している。

我々は脱細胞化した異種生体弁を用いてテーラーメイド型の再生医療心臓弁の開発を進めている (図 1)。生体組織を選んだのは、これまでに凍結保存同種弁の臨床使用経験があること、吸収性人工材料で心臓弁のような複雑な形状を造形することが困難であること、およびポリ乳酸などの生体吸収性

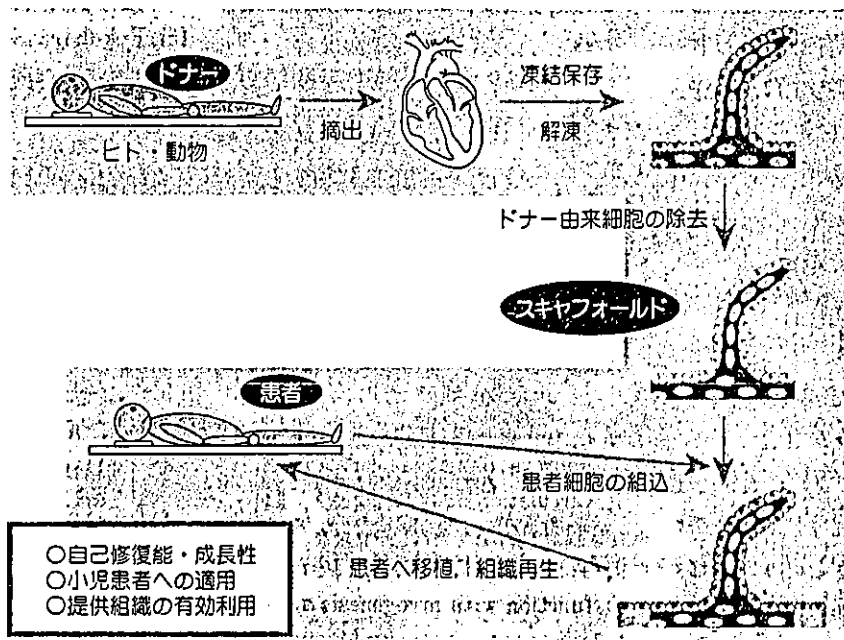


図1 テーラーメイド型再生医療心臓弁

現在我々は脱細胞化した異種生体弁を用いて、テーラーメイド型再生医療心臓弁の開発を進めており、その手順をチャート化した。

人工材料は生体よりも硬いために生体と同等の力学特性を持たせるのが難しいためである。まず、ミニブタあるいは食用ブタ肺動脈弁を採取し、脱細胞化処理は Triton X-100 溶液に浸漬することで行った。さらに、脱細胞化処理による生体力学特性への影響を力学試験機で測定した。ミニブタ大腿部動脈から酵素処理によって採取した自己内皮細胞を2週間培養増殖後に播種し、2日後に右心バイパス下にて肺動脈弁置換術を施行した。心エコーと圧測定による血行動態測定後に移植弁組織を摘出し、免疫染色等によって組織学的所見を検討した。

無細胞化処理を24時間行うことにより表面から1mm以内の組織内細胞が除去された。病理組織検査では、組織表面の血管内皮細胞は破壊されていたが、完全に脱落せず、他の物理的方法の併用が必要であった。また、Triton X-100は細胞毒性を有するため、組織から除去して細胞を播種するため

に2週間以上の洗浄が必要であった。また、脱細胞化処理によって強度に大きな変化はなく、弁葉の厚さにも変化は見られなかったため、置換術への影響はないと考えている。ミニブタ血管内皮細胞は分離も容易で、内皮細胞用培地で平易に増殖させることができ、静置下での培養で弁葉表面に内皮細胞を播種できた。ミニブタを用いた移植慢性実験において術後1カ月も弁機能は良好に維持された。また、自己内皮細胞を播種した再生医療弁では表面が完全に血管内皮細胞で覆われ、さらに組織内部への細胞浸潤も見られた。これに対し、細胞を播種しないものでは、血管内皮細胞でほぼ覆われていたものの組織内への細胞浸潤は少なかった。

以上のように、再生医療心臓弁 scaffold としては生体吸収性材料と脱細胞化生体組織とが研究されている。現時点ではどちらが優れているかを見極めることは困難である。Shinokaらの再

生医療心臓弁及びCryoLife社のSynerGraftともに、肺動脈弁では良好な結果であるが、大動脈弁では力学強度の問題等から満足な結果が得られていない。大動脈位での血圧に耐えうる scaffold を得るために、吸収性材料の材質および造形方法の改良、あるいは細胞除去方法の改良などが必要と考えられる。また、脱細胞化処理においては組織深部の細胞除去、動物組織からのウイルス除去などが課題であるが、我々は新たな方法を開発中である。一方、細胞の組み込み方法については、平滑筋細胞と線維芽細胞を先に播種し、後に血管内皮細胞をすることで複数種の細胞を組み込んでいるグループがある。この場合バイリアクター装置を用いた細胞播種法の報告が参考となるが、弁葉部、弁葉基部、血管壁部それぞれに正常組織と同様に複数種の細胞を組み込むことは容易ではない。さらに、今後検討すべきものとして細胞ソースをどこに求めるかがあるが、患

者負担軽減には、骨髄細胞あるいは末梢血幹細胞等の利用が有効と思われる。さらに臨床応用に際しては、GMP (Good Manufacturing Practice) 基準に適合した細胞プロセッシング設備の設置が不可欠である。

おわりに

細胞移植の研究として exogenous のみならず endogenous な自己心筋再生の研究も始まっている。また、各種の再生医療心臓弁の研究開発も進められている。この再生医学という新たな分野は急速に進歩しているが、その臨床応用を考えると、倫理面・法律面の整備も急ぐ必要がある。

文献

- 1) Marelli D et al : Cell transplantation for myocardial repair : an experimental approach. *Cell Transplant* 1 : 383-390, 1992
- 2) Reinecke H et al : Electromechanical coupling between skeletal and cardiac muscle. Implications for infarct repair. *J Cell Biol* 149:731-740, 2000
- 3) Soonpaa MH et al : Formation of nascent intercalated disks between grafted fetal cardiomyocytes and host myocardium. *Science* 264:98-101, 1994
- 4) Li RK et al : Cardiomyocyte transplantation improves heart function. *Ann Thorac Surg* 62 : 654-660, 1996
- 5) Asahara T et al : Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275:964-967, 1997
- 6) Shintani S et al : Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation. *Circulation* 103 : 897-903, 2001
- 7) Makino S et al : Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells *in vitro*. *J Clin Invest* 103 : 697-705, 1999
- 8) Tomita S et al : Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation* 100 (19 Suppl) : II247-II256, 1999
- 9) Tomita S et al : Improved heart function with myogenesis and angiogenesis after autologous porcine bone marrow stromal cell transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123 : 1132-1140, 2002
- 10) Pittenger MF et al : Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284 : 143-147, 1999
- 11) Wang JS et al : Marrow stromal cells for cellular cardiomyoplasty : feasibility and potential clinical advantages. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120 : 999-1005, 2000
- 12) Liechty KW et al : Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. *Nat Med* 6 : 1282-1286, 2000
- 13) Orlic D et al : Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410 : 701-705, 2001
- 14) Tomita S et al : Bone marrow stromal cells contract synchronously with cardiomyocytes in a co-culture system. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 50 : 321-324, 2002
- 15) Fukuhara S et al : Bone marrow stromal cells can differentiate into cardiac lineage and contract synchronously with cardiomyocytes by direct cell-to-cell interaction *in vitro*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003 (in press)
- 16) Menasche P et al : Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 357 : 279-280, 2001
- 17) Beltrami AP et al : Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 344 : 1750-1757, 2001
- 18) Stock UA et al : Tissue-engineered valved conduits in the pulmonary circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119 (4 Pt 1) : 732-740, 2000
- 19) Shinoka T et al : Tissue-engineered heart valves : Autologous valve leaflet replacement study in a lamb model. *Circulation* 94 (Suppl 2) : 164-168, 1996
- 20) Elkins RC et al : Recellularization of heart valve grafts by a process of adaptive remodeling. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 13 (Suppl 1) : 87-92, 2001
- 21) Steinhoff G et al : Tissue engineering of pulmonary heart valves on allogenic acellular matrix conduits : *in vivo* restoration of valve tissue. *Circulation*. 102(Suppl 3) : 50-55, 2000
- 22) Korossis SA, Fisher J, Ingham E : Cardiac valve replacement : a23) Dohmen PM, Ozaki S, Yperman J, Flameng W, Konertz W. Lack of calcification of tissue engineered heart valves in juvenile sheep. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 13 (Suppl 1) : 93-98, 2001

X. 心筋梗塞の臨床

急性心筋梗塞 重篤合併症と治療法の進歩

補助人工心臓の進歩とポンプ失調の治療動向

Progress in ventricular assist systems (VAS) and treatment of pump failure

中谷武嗣¹ 高野久輝²

Keywords: 補助人工心臓, ポンプ失調, 重症心不全, 左心補助

はじめに

ポンプ失調への治療選択として、心臓移植や人工心臓がある。心臓移植は現時点で最も信頼できるが、施行数が限られるのが問題である。この代替手段として人工心臓が期待され、特に補助人工心臓は、重症心不全例に積極的に適応されている。今回、補助人工心臓(ventricular assist system: VAS)とポンプ失調の治療動向について我が国の現状を中心に概説する。

1. 補助人工心臓 (VAS)

VASは、自己心臓を温存し心臓ポンプ機能の100%代行が可能な補助手段として開発され、血液ポンプを体外に置くものと体内に収納するものがある。

a. 体外設置型 VAS¹

急性重症心不全に対し自己心の回復を図るための一時的な循環補助用として開発された。我が国で開発された2種のシステムは世界で初めて健康保険に採用された。

1) 東洋紡製国立循環器病センター型(国循型)VAS(図1)

血液ポンプは空気圧駆動ダイヤフラム型で、その1回拍出量は70ml、最大拍出量は7l/minである。制御駆動装置(VCT-50)は、固有レー

トと心電図同期駆動が可能で、病院内の移動が行える。左心補助(LVAS)の装着は、従来左房脱血-上行大動脈送血方式で行われてきた。実際には、開胸し体外循環下に、右側左房へ心房カフを縫着する。このカフを介し脱血管を挿入し、送血管の人工血管部を上行大動脈へ端側吻合する。最近では左室を直接減圧し左室内血栓形成の危険性を減少するため、左室心尖にカフを縫着し、このカフを介して脱血管を左室に挿入する左室脱血方式が用いられる(図2左)。右心補助(RVAS)の装着では、右房に縫着したカフを介して脱血管を挿入し、送血管を主肺動脈に装着する。送・脱血管は上腹部で体外へ出し、右または左上腹部に設置した血液ポンプに接続する。更にこの血液ポンプと制御駆動装置を駆動チューブで接続する。

2) 日本ゼオン/アイシン精機製東京大学型(東大型)

血液ポンプは日本ゼオン製の空気圧駆動塩化ビニル製サック型で、血液接触面をポリウレタン・シリコンゴム共重合体のcardiothaneで被覆している。1回拍出量は40mlと60mlの2種がある。駆動装置はアイシン精機製で、東洋紡製と同様固有レートと心電図同期駆動が可能である。

¹Takeshi Nakatani: Department of Organ Transplantation, National Cardiovascular Center 国立循環器病センター臓器移植部 ²Hisateru Takano: National Cardiovascular Center Research Institute 国立循環器病センター研究所

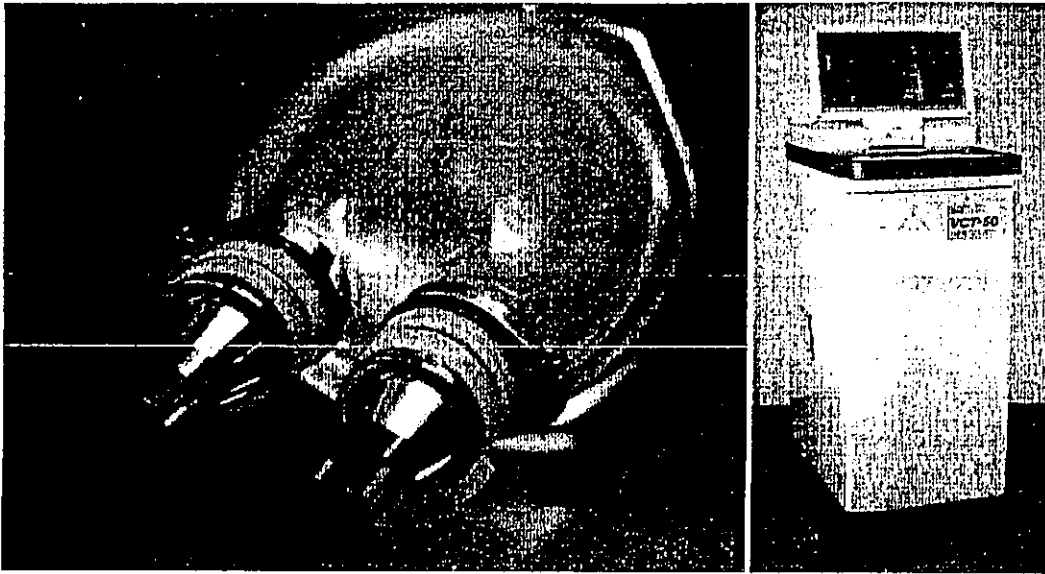


図1 東洋紡製国立循環器病センター型VAS
左：血液ポンプ、右：制御駆動装置(VCT-50)

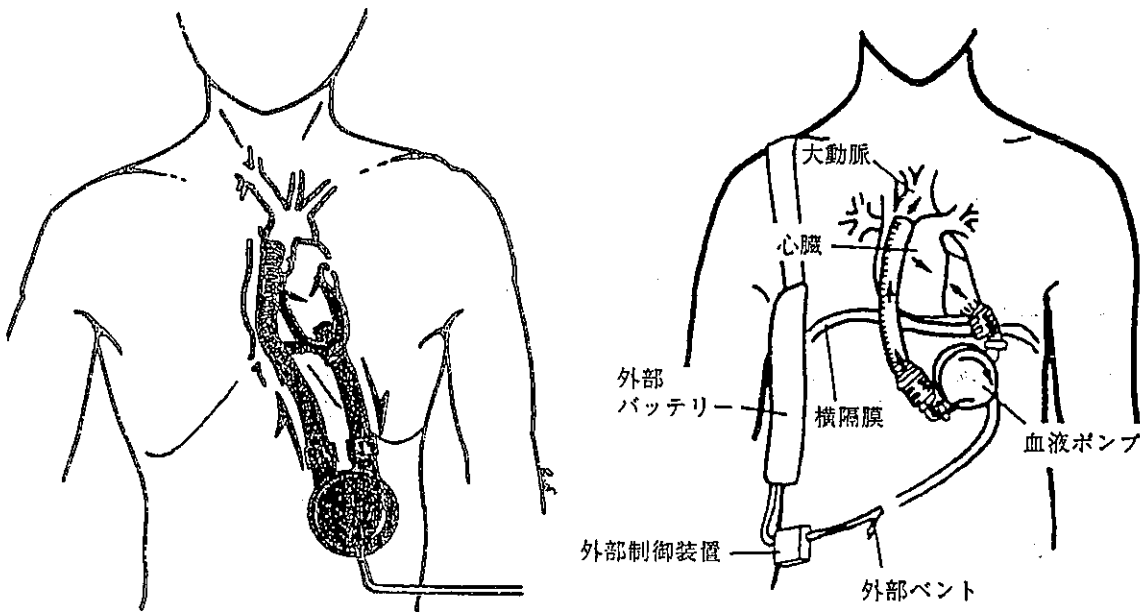


図2 LVAS 装着図
左：左室脱血方式体外設置型、右：体内収納携帯型

b. 体内収納型左心補助人工心臓

長期使用を目的として開発されてきた拍動流型の2種がある。Thoratec社製HeartMate LVADは、プッシャープレート型血液ポンプで、血液接触面は粗面構造を有し抗血栓性に優れている²⁾。当初は空気圧駆動装置によるもの(implantable pneumatic type (IP))が臨床応用さ

れ、更に携帯を可能とするモータ駆動携帯型(vented electric type (VE)) (図3右)が導入された。また、電磁力駆動プッシャープレート型である携帯型のNovacor LVAS (図3左)がある³⁾。ともに左室心尖脱血方式で、駆動部を含む血液ポンプは左腹壁内あるいは腹腔内に収納され、制御およびエネルギー供給のためのチューブで

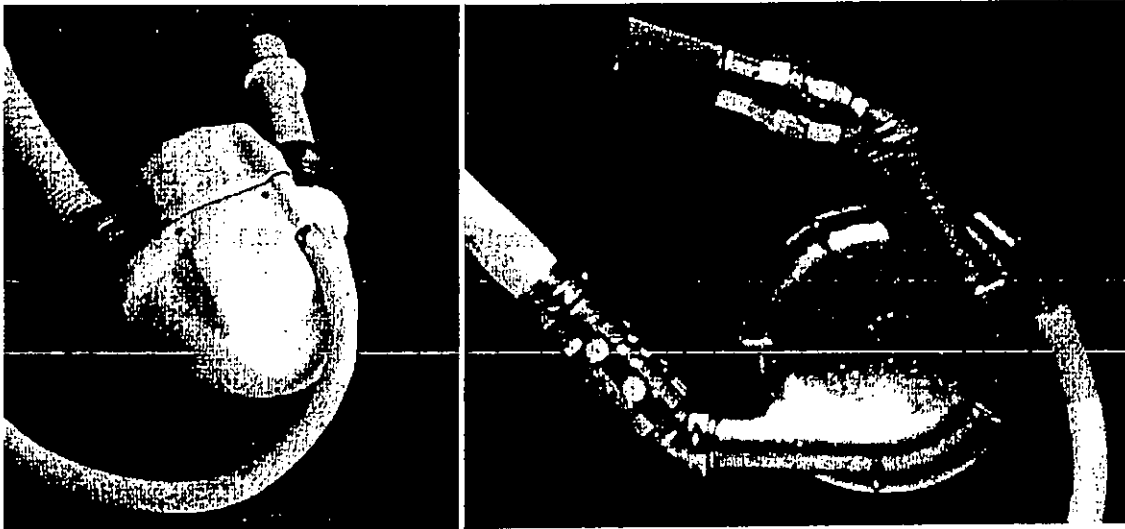


図3 体内収納型 LVAS

左: Worldheart社製 Novacor LVAS, 右: Thoratec社製 HeartMate Vented Electric (VE) LVAS

体外の装置と接続される。携帯型では、体側に装着した小型制御装置およびバッテリーにより、外出など病院外での生活が可能である(図2右)。これら両者は、体重70-80kg前後の人を想定して開発され、駆動部を含む血液ポンプは大きく体表面積 1.5m^2 前後以上の患者が対象であり、体格の小さい人の装着は困難である。

2. 重症のポンプ失調に対する治療選択^{1,6)}

ポンプ失調に対し、種々の強心薬に加え、心臓弁の障害や虚血に基づくものがあれば外科的治療や血行再建術が試みられる。しかし、高度ポンプ失調例では、機械的循環補助が必要となり、IABP、経皮的心肺補助法(PCPS)およびVASが用いられる。

IABPは簡便に用いることが可能で、ある程度の補助効果がある。しかし、補助能力に限界があり、高度不整脈では良好な補助効果は得られない。

PCPSは、短時間で呼吸循環補助を開始することが可能である。しかし、左室の直接的な減負荷を行わないため肺水腫を来し、その後の治療に難渋することがある。また、長期補助は困難である。

このため、IABPやPCPSの補助能力の限界を

超えた症例では、VASの適応を考慮する。また、当初から限界を超えたと判断される症例では直接VASの適応を考慮する。VAS適応基準を表1に示す。急性心不全では、血行動態的指標が中心になるが、慢性心不全急性増悪例では、重要臓器の機能障害の進行にも配慮が必要である。また、不可逆性の腎・肝障害、敗血症、中枢神経疾患、高度の出血傾向がある症例などは適応から除外される。特に諸臓器機能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、不可逆的な臓器機能障害を来した症例は救命できない。VASによる補助を必要とする症例では、心機能の回復が期待したい例もあり心臓移植の可能性を検討しておく必要がある。なおこの場合には、本人および家族へのインフォームド・コンセントが重要であり、適応決定に時間を要する。

VASの選択は、体格が大きく(体表面積 1.5m^2 以上)右心不全を伴わない症例では、体内収納携帯型LVASを考慮する。小さな体格の症例では、体外設置型(特に左室脱血方式)を選択する。高度右心不全を伴い両心補助が必要な症例では、空気圧駆動体外設置型による両心補助を行う。なお、NOガスは肺高血圧を伴う右心不全に有効であり、LVASとNOガスの併用により両心

表1 重症心不全患者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 \geq 20 mmHg
 および
 収縮期血圧 \leq 80 mmHg あるいは心係数 \leq 2.0
- 2) 副徴
 1時間排尿 \leq 0.5 ml/kg
 SvO₂ \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
 左心補助人工心臓駆動下において内科的治療に反応しない右心不全
 CVP $<$ 18 mmHg では、収縮期血圧 \leq 80 mmHg 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(特に慢性心不全の急性増悪例)

*進行する腎機能障害の指標

BUN \geq 40 mg/dl および/あるいはクレアチニン \geq 2 mg/dl
1時間排尿 \leq 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 \geq 2.0 mg/dl および/あるいはSGOT \geq 200 U/l

不全に対応できる場合が多い。また、高度の三尖弁逆流を伴った症例では、三尖弁形成術を行うことで、右心機能の改善が得られる。

3. 臨床応用の現況

世界的には体内収納型のHeartMate LVAD, Novacor LVAS, 体外設置型のThoratec社製VAS, Abiomed社製BVS5000が用いられている。Thoratec社製VASは、体格の小さい人や両心補助が必要な例を中心に1,841例に使用され、うち1,300例は心臓移植へのブリッジとして使用され、補助期間は最長566日、平均2カ月弱である。体内収納型のHeartMate-IPは1,294例に、-VEは1,851例に、またNovacor LVASは978例(携帯型)に用いられ、補助期間は、平均各々97日、148日、307日、最長は、各々726日、944日、1,512日である。50-60%前後の症

例で心臓移植を実施されている。

日本臨床補助人工心臓研究会の2002年9月のレジストリーによると、我が国で557例にVASが適応され、そのうち心筋症以外の急性心不全は398例で、国循型が224例、東大型が169例であった。その補助期間は平均18日で、42%が離脱し、25%が生存した。また、心筋症159例に対しては、国循型が107例に、東大型が16例に、Novacor LVASが13例に、Heart Mate LVADがIP 15例、VE 7例に適応されている。その平均施行日数は185(最長1,090)日で、国循型においても左室脱血方式では平均264(最長1,005)日であった。また、17例が移植され、19例が離脱した。

我が国で施行された心臓移植は17例で全例退院生存しているが、そのうち11例はLVAS施行例で、6例が1年以上の補助例であった。ま

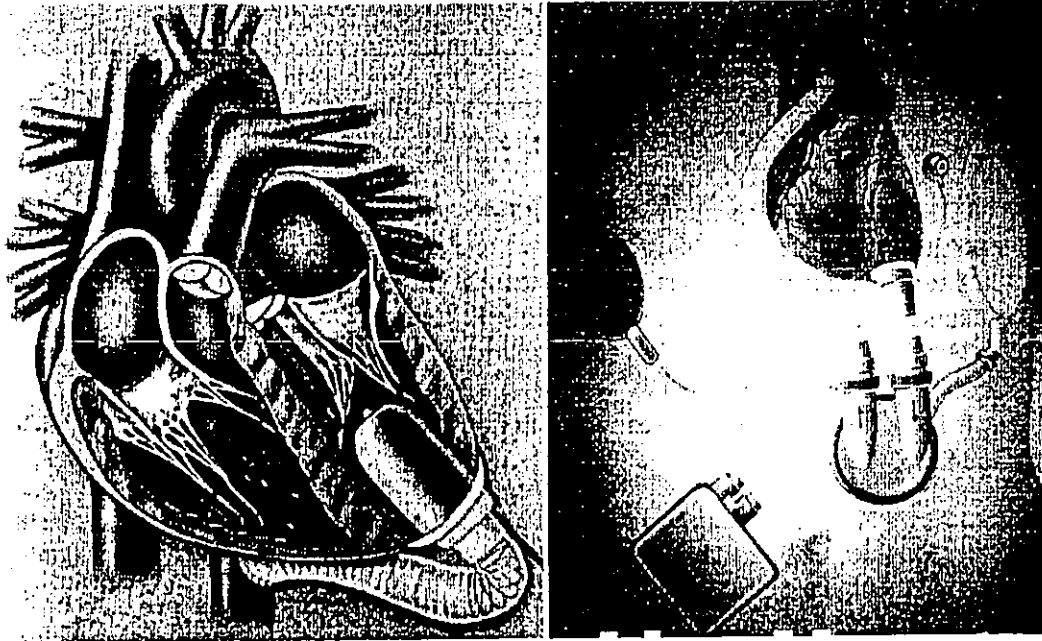


図4 現在開発中のLVAS

左：軸流型LVAS(Jarvik 2000)。右：完全体内収納型LVAS(Lion Heart)

た、7例が国循環型(最長669日)、2例がNovacor LVAS(最長1,089日)、2例がHeartMate-IP(最長590日)であった。

当センターにおける国循環型左室脱血方式LVAS例は34例であるが、最長補助1,005日で、平均は495日と1年を超えている。また、心臓移植例8例中6例がLVAS例であったが、移植後全例生存し、うち3例は1年以上の補助であった。当センターで心臓移植適応ありと判定した患者119例の累積生存率をみると、1年、2年および3年で各々84%、65%、55%と良好であるが、LVAS装着および死亡のイベントフリー生存率は57%、52%、38%で、LVASによる著明な生存率の改善を認めた。また、LVAS補助にて心機能改善例を経験しており、6例では3-10カ月後に計画的に離脱したが、全例生存し最長では8年を超えて社会生活を送っている。

4. 今後の展望

VAS特にLVAS適応例では、長期安定した補助が可能になってきた。また、体内収納携帯型のNovacorあるいはHeartMate-VEによる病院外での生活が積極的に行われている。最近では、

心臓移植の適応とならない末期心不全患者に対し、HeartMate-VEと内科的治療の成績を比較する臨床試験が行われ、HeartMate-VE装着患者の成績が良かったことが報告⁶⁾され、今後治療選択の一つとされていくと考えられる。体外設置型においてもポータブルドライバによる退院プログラムが検討されている。更に、拍動流完全体内収納型LVAS(Lion Heart)の臨床治療も開始されている(図4右)。新たなシステムとして、小型化が可能な無拍動流ポンプの開発が進められ、軸流ポンプの臨床応用が開始されている(図4左)。また、長期使用に適しているとされる遠心ポンプの臨床使用が開始される予定である。

おわりに

VASは長期の安定した循環補助が可能であり、末期的心不全において考慮すべき治療手段である。また、心臓移植へのブリッジとしても有用であり、更に心臓移植対象とされた心不全例においてもLVASの長期補助により自己心機能回復例も少数例ながら経験されている。今後、完全埋め込み型LVASや、小型LVASが臨床に導

入されることにより、ポンプ失調に対する新たな治療戦略の確立が望まれる。

参考文献

- 1) Takano H, Nakatani T: Ventricular assist systems: Experience in Japan with Toyobo pump and Zeon Pump. *Ann Thorac Surg* 61: 317-322, 1996.
- 2) Maher TR, et al: HeartMate left ventricular assist devices: A multigeneration of implanted blood pumps. *Artif Organs* 25: 422-426, 2001.
- 3) Portner PM: A totally implantable heart assist system: The Novacor program. In: *Heart Replacement* (ed by Akutsu T, Koyanagi H), p71-80, Springer-Verlag, Tokyo, 1993.
- 4) 慢性心不全治療ガイドライン. *Jpn Circ J* 64(Suppl 4): 1023-1079, 2000.
- 5) 中谷武嗣ほか: 人工心臓と心臓移植. *循環器専門医* 9: 51-56, 2001.
- 6) Rose EA, et al: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 345: 1435-1443, 2001.

レーザー心筋内血行 再建術

国立循環器病センター臓器移植部 中谷武嗣

概 説

PCI(percutaneous coronary intervention)やCABG(coronary artery bypass grafting)では血行再建が不可能な領域における虚血心筋の血行再建を行うために、高出力レーザーを用いて心筋に小さなチャンネルを作製するもので、心外膜から行う経心筋レーザー血行再建術(transmyocardial laser revascularization: TMLR)や、経皮的に左室腔内にレーザーファイバーを誘導して左室内腔より非貫通性のチャンネルを作製するPMLR(percutaneous myocardial laser revascularization)が考案された。

その中で、炭酸ガスレーザーを用いる米国PCL社製ハートレーザーによるTMLRは、米国食品医薬品局(FDA)において認可されている。

適 応

びまん性の冠動脈狭窄を有し、PCIやCABGの適応とならない内科治療抵抗性の狭心症がある患者で、心機能低下が著明な例は、対象とならない。

方 法

全身麻酔下、胸骨正中切開あるいは肋間開胸により、心臓を直視下に露出する。ハートレーザーを用いる場合には、装置のハンドピース先端を左室のターゲット領域に置き、レーザービーム(最大800 W, 通常20~50 msec)を照射する。照射は、心電図R波に同期して出力される。これは、左室内が血液で充満された拡張期に照射することにより、左室自由壁心筋を貫通したレーザーは血液で減衰され、対側の心筋のダメージを回避する。また、経食道エコーにより、レーザー照射が左室腔

内に到達したことを確認する。照射は1 cm²あたり1個として、通常10個以上のチャンネルを形成する。心臓外への出血は、圧迫により数分間で止血する。CABGを併用する場合には、TMLRを先に実施し、止血確認後にheparin sodium投与を行い、CABGを実施する。炭酸ガスレーザーにより作製されたチャンネルを通じて、左室内の血液を心筋内に流入可能として、血行再建を行う。

成 績

米国の多施設における192例の無作為試験において、12ヵ月後の生存率はTMRL群91例で85%に対し、内科治療群101例で79%と差を認めなかった。狭心症におけるCanadian Cardiovascular Society(CCS)スコア2クラス以上の改善は、TMRL群72%に対し内科治療群13%、不安定狭心症による入院は、TMRL群2%に対し内科治療群69%、心筋灌流はTMRL群で20%改善したが、内科治療群では27%で悪化を認めた¹⁾。

わが国での治験は、併用群の比率が高く、TMLR単独14例とCABG併用57例で実施された。6ヵ月まで観察した61例での検討(CABG併用例79%)では、狭心症は全例でCCS2以上の改善を認め、核医学検査で有意な心筋灌流改善効果があった。

問 題 点

TMLRの効果は、チャンネル形成による左室腔からの血液灌流効果が期待されているが、造影では明らかにならず、微小な流路を介するのではないかと考えられる。さらに、長期開存性には疑問がある。また、血管新生や除神経効果なども関与しているのではないかとされている。

TMLRの治療効果については、これまでの臨床例の報告より、心機能低下例における成績、とくに初期成績は不良である。また、症状改善効果は認めるものの、予後改善効果については明らかではない。

一 文 献

- 1) Frazier OH et al: N Engl J Med 341: 1021, 1999
- 2) 西田 博ほか: 日冠疾会誌5: 152, 1999

X. 心筋梗塞の臨床

急性心筋梗塞 重篤合併症と治療法の進歩

虚血性心疾患における心臓移植の動向と問題点

Present status of heart transplantation for ischemic heart disease

中谷武嗣

Key words : 虚血性心筋疾患, 心臓移植, 冠動脈バイパス術

はじめに

末期的心不全に対し、現時点でその治療効果が確実なものは心臓移植である。心不全の原因となる疾患には、拡張型心筋症などの心筋症とともに虚血に基づく症例も多くみられる。我が国においても心臓移植が実施されるようになり、既に17例が施行され、その成績は良好である。本稿では、虚血性心疾患に対する心臓移植の動向について、我が国での心臓移植の現状を含め概説する。

1. 我が国における心臓移植

a. 心臓移植の適応(表1)¹⁾

心臓移植は、心不全が高度で現在の治療手段では症状の改善が期待できない症例が対象となる。主な対象疾患は、拡張型および拡張相肥大型心筋症、虚血性心筋疾患で、そのほか先天性心疾患、弁膜症などがあるが、我が国では日本循環器学会の心臓移植適応検討会で検討することとなっている。心臓移植を考慮する場合には、患者および家族が移植治療を理解し、移植後の免疫抑制療法などの治療を継続することができることが条件となる。なお、現在我が国では望ましい対象年齢を60歳以下としている。

また、心臓移植を考慮すべき時期としては、

治療を行っても長期間あるいは繰り返し入院治療を必要とする心不全、 β 遮断薬およびACE阻害薬を含む従来の治療法ではNYHA 3-4度から改善しない心不全、あるいは現存する治療法に無効な致命的重症不整脈を有する場合である。

心臓移植の適応を検討する場合、心臓以外の臓器や全身性疾患を有する症例は除外される。特に、肝臓や腎臓などの不可逆性臓器障害、活動性感染症、薬物依存症、悪性腫瘍およびHIV抗体陽性の場合には、絶対的除外となる。また、ドナー右心が対応できない重症肺高血圧症も対象外となる。更に、絶対的除外ではないが、腎・肝機能障害、活動性消化性潰瘍、あるいはインスリン依存性糖尿病を伴うと移植後の免疫抑制療法が困難になる場合があり、慎重な検討が必要となる。また、肺梗塞症の既往や肺血管閉塞病変、一生涯続く治療を進めるうえで問題となる精神神経症、および膠原病などの全身性疾患に対しても検討を行う必要がある。

b. 適応決定・待機

我が国では当面心臓移植施設を限定し、適応も各施設内検討会と日本循環器学会心臓移植適応検討会の2段階審査を経て決定することとなっている。なお、これまでに日本循環器学会検討会で検討された症例の5%前後が虚血性心疾

Takeshi Nakatani: Department of Organ Transplantation, National Cardiovascular Center 国立循環器病センター臓器移植部

表1 心臓移植におけるレシピエント適応基準¹⁾

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
 - a) 長期間または繰り返し入院治療を必要とする心不全
 - b) β 遮断薬およびACE阻害薬を含む従来の治療法ではNYHA 3度ないし4度から改善しない心不全
 - c) 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

A) 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
- 6) HIV(human immunodeficiency virus)抗体陽性

B) 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、何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

患であった。適応決定後に、本人および家族へのインフォームド・コンセントを行い、更に諸手続きを経て、日本臓器移植ネットワークの待機リストへ登録し、移植待機となる。

待機中も心不全に対する治療を続け、6カ月ごとに適応を再検討する。これは、待機中に心機能改善例や、対象外となる症例があるためである。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補助人工心臓(VAS)の適応を考慮する²⁾。

c. 我が国における心臓移植症例(表2)³⁻⁵⁾

1997年10月、'臓器の移植に関する法律'の施行後、これまでに日本臓器移植ネットワークへ135人が登録され、うち17例で心臓移植が

実施されたが、待機中に40人が死亡した。なお、当センターからは、66例登録したが虚血性心筋疾患は7例(11%)で、他は拡張型あるいは拡張相肥大型心筋症であった。

移植例における原疾患は、拡張型心筋症が12例、拡張相肥大型心筋症4例、薬剤性心筋症1例であった。待機状況は全例status 1と緊急度が高く、そのうち11例は左心補助人工心臓(LVAS)装着例で、他は重症室での強心薬持続点滴例であった。待機日数は当初比較的短期間であったが、その後長期化し、平均待機日数511日で、1年以上待機が12例で、最長977日であった。LVASによる補助期間も長期化し、平均428日、1年以上6例、最長1,087日であ

表 2 我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 | status 1: 全例(補助人工心臓装着：11 例) |
| 補助人工心臓 | 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、 東京女子医大：2 例 |
| 現 状 | 全例退院 社会復帰：12 例 復職：5 例、就職活動中：2 例、 復学：3 例、主婦：2 例 リハビリ中：5 例 |

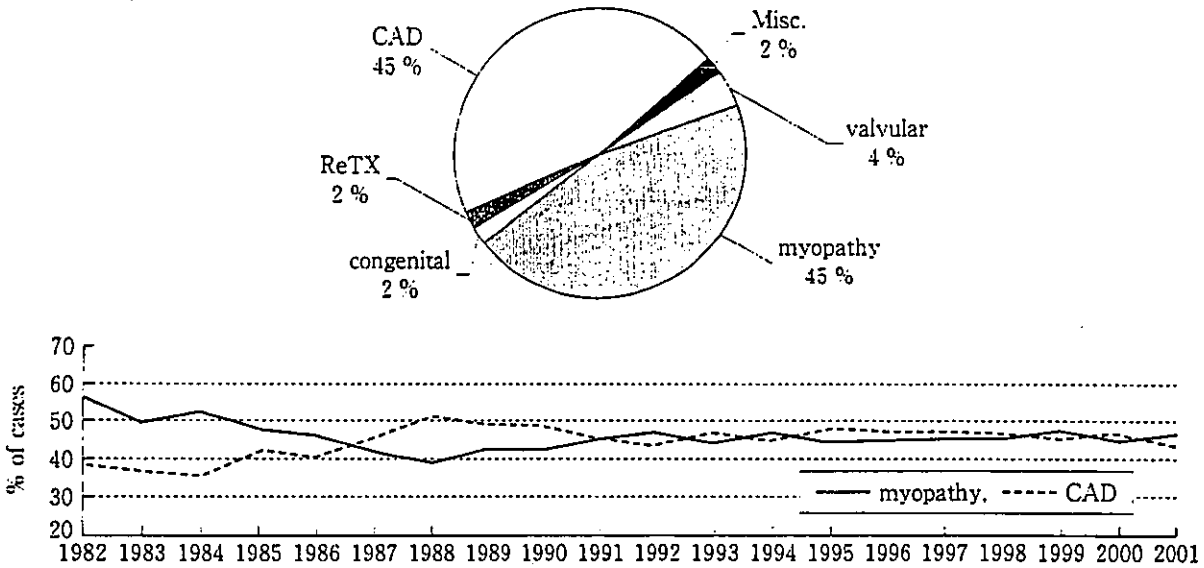


図 1 成人心臓移植症例における原疾患

た。

全例移植後退院し、現在最長例は 4 年を経過しているが、全例生存している。移植後に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、治療により軽快した。12 例は既に社会復帰し、他の 5 例もリハビリ中で良好な成績を示している。

2. 世界における心臓移植の現状

2002 年の国際心肺移植学会の統計によると、1982 年から 2001 年までに 60,936 例の心臓移植が行われている。成人における原疾患は心筋症と虚血性心疾患がともに 45% である(図 1)。年齢分布は欧米での移植が 65 歳前後まで対象とされることもあり、50-64 歳が最も多い。特に最近では 35-49 歳のレシピエントが減少し、50-

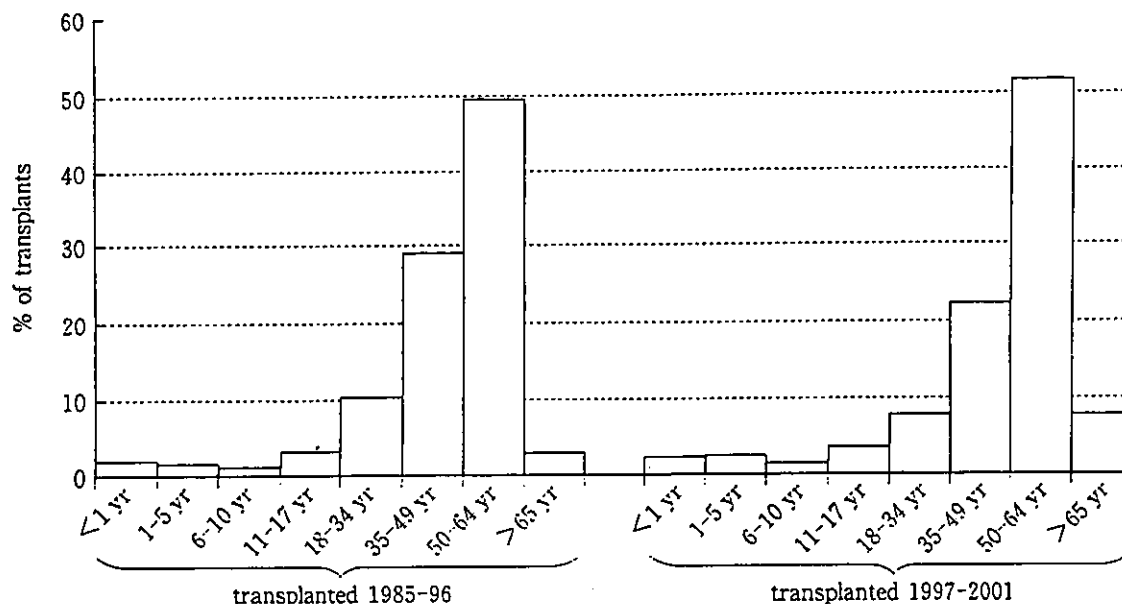


図2 心臓移植症例の年齢分布*

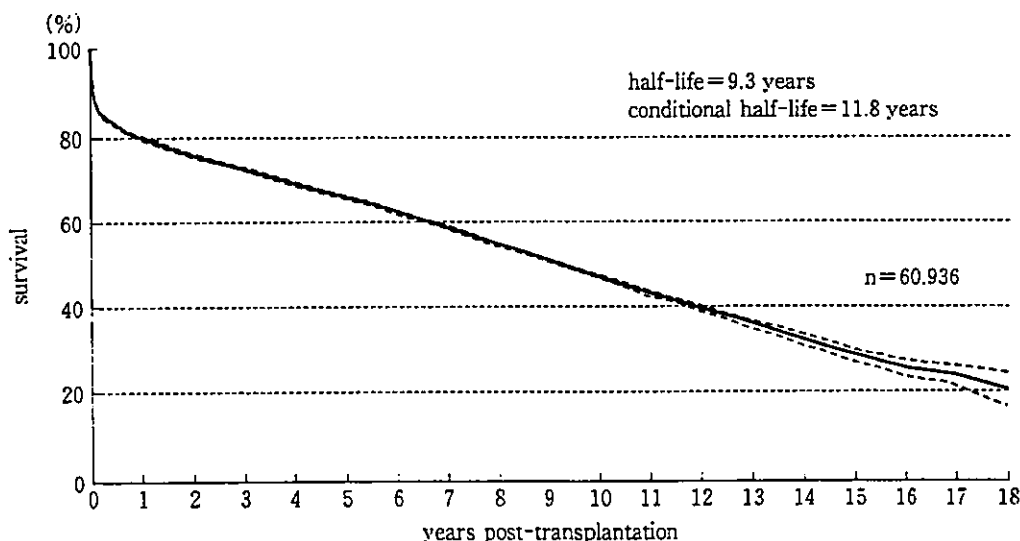


図3 心臓移植の累積生存率*

64歳および65歳以上のレシピエントが増加している(図2)。この結果より、高齢の虚血性心疾患患者がレシピエントになっていると考えられる。

生存率をみると、1年生存率は80%で、50%のレシピエントの生存期間は9.3年(1年以上生存したレシピエントでは11.8年)であった(図3)。1年後以降は、年間約4%ずつほぼ直線的に低下する。しかし、年代別に心臓移植後の生存率を比較すると、免疫抑制療法などの進歩に

より3年生存率は、1982-87年の68%から、1998-2001年には74%と上昇した。また、年齢別の生存率をみると、高齢者ほど生存率が低下した。しかし、69歳までのレシピエントでの成績はほぼ同等で、70歳以上で有意に低下した(図4)。死亡原因は、急性期は移植心不全、感染症、急性拒絶反応の頻度が高いが、1年を超えると、移植後冠動脈病変や悪性腫瘍の頻度が増大した。なお、身体活動は、移植後5年までの調査で90%以上のレシピエントが特に活動

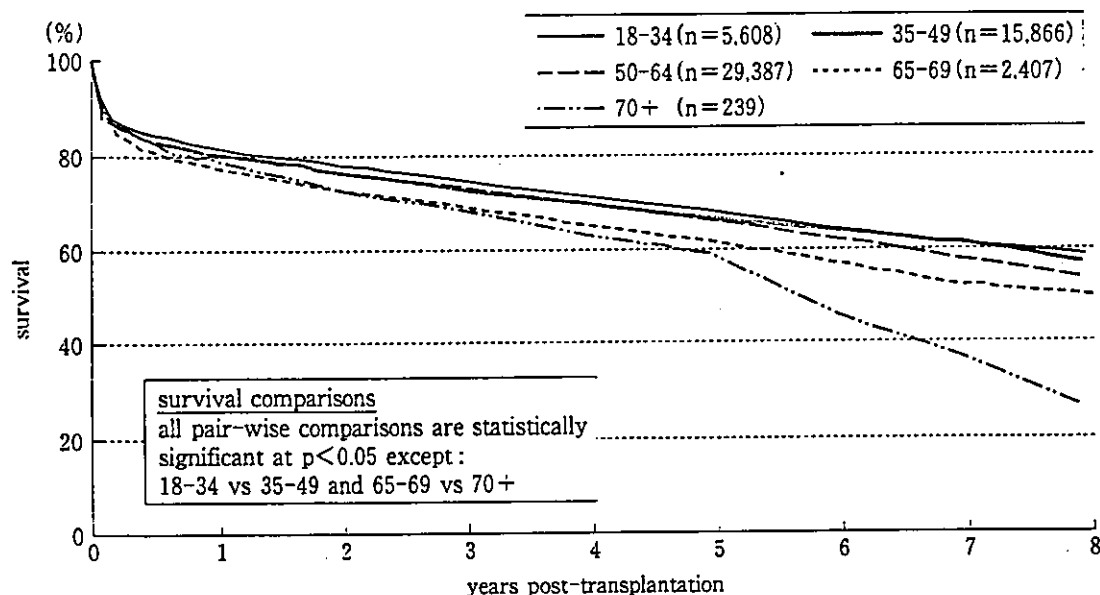


図4 年齢別の心臓移植の累積生存率*

制限なしの生活を送っている。

3. 冠動脈疾患に対する心臓移植の適応

冠動脈疾患においても高度の心不全を伴った症例においては、心臓移植の適応が考慮される。しかし、心臓移植の施行数が限られていることより、心機能の低下例や心不全を伴った症例に対しても積極的に冠動脈バイパス術が行われるようになった。

Kronらは、ejection fraction 0.20以下の慢性期の虚血性疾患に完全冠血行再建術を行い、その3年生存率は83%で、術前に狭心痛を訴えた症例が有意差をもって良好な成績を示したと報告している⁷⁾。Louieらは、虚血性心筋疾患の207例において、冠血行再建術施行例、移植例、移植待機例および移植非適応例を比較した⁸⁾。その結果、2以上の領域でバイパス可能な冠動脈があり、左室拡張末期径が70mm以下で、positron emission tomography (PET)で回復可能な心筋虚血がある症例では、手術死亡率は妥当で、3年生存率も移植と同等であったとし、これらの症例では血行再建術を試みるべきであるとしている。

Di Carliらは、medianのEFが25%である93例において、PETでhibernating myocardiumを示すperfusion-metabolism mismatchと冠血行

再建術の関係を検討した⁹⁾。その結果、EFが低くても、PETで回復可能な心筋が明らかな症例においては、血行再建術により生存および症状の改善が得られるとしている。また、回復可能な心筋がない症例においては、強い狭心痛のある症例のみが同様の結果が得られるとしている。Samadyらは、冠血行再建術後の左心機能改善例と非改善例を比較し、術後の狭心痛や心不全スコア、心関連死に差はなかったと報告している¹⁰⁾。

したがって、心機能低下例においても、回復可能な心筋が再建可能な血管領域にある場合には、血行再建術を行うべきである。また、手術後も心不全が続く場合には、その段階で、心臓移植を考慮すればよい。最近では、人工心肺を使用しない冠動脈バイパス術も多く行われるようになってきており、今後も心機能低下例における冠動脈バイパス術の適応については検討を重ねる必要がある。

おわりに

世界的には心臓移植の対象例は心筋症と虚血性心筋疾患が同等にあり、比較的高齢である虚血性心筋症症例においても、その成績は良好である。しかし、ドナー数より心臓移植施行数には限界があるため、移植の対象となれない症例