

Endogenous Bone-Marrow-Derived Stem Cells Contribute Only a Small Proportion of Regenerated Myocardium in the Acute Infarction Model

Shinya Fukuhara, MD, PhD,^{a,b} Shinji Tomita, MD, PhD, FAHA,^{a,c} Takeshi Nakatani, MD, PhD,^d Chikao Yutani, MD, PhD,^b and Soichiro Kitamura, MD, PhD^c

Background: Our recent study showed that granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) promoted bone-marrow cells (BMC) to migrate into the infarcted heart and that they differentiated into cardiomyocytes. However, we still do not know to what degree bone-marrow-derived cardiomyocytes contribute to myocardial regeneration after injury. In this study, we verified the proportional contribution of cells from bone marrow (BM) and from non-bone marrow (n-BM) in regenerating neomyocardium after myocardial infarction.

Methods: Eight C57BL/6 mice were irradiated (900 cGy), and green fluorescent protein (GFP) mouse-derived BMCs (GFP-BMC, 1×10^6 cells) were injected. Four weeks later, the left descending coronary artery was ligated. Recombinant human G-CSF (200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$, 8 days) was injected. At 4 weeks after ligation, hearts were fixed for histology. We calculated the proportions of cardiomyocytes derived from BM and n-BM after taking the chimeric rate into consideration.

Results: The chimeric rate was $54.6\% \pm 5.9\%$. At the infarcted border area, the total cell number was $1000.3 \pm 56.5/\text{mm}^2$, and mobilized BM-derived GFP-BMC was $103.3 \pm 13.1/\text{mm}^2$. After compensation with the chimeric rate, we found BM-derived troponin I-positive cells at $23.9 \pm 4.1/\text{mm}^2$, nestin-positive cells at $12.9 \pm 2.6/\text{mm}^2$, and Ki67-positive cells at $18.3 \pm 2.6/\text{mm}^2$, respectively. We found significant differences in the contribution of troponin I- ($6.7\% \pm 1.7\%$ vs $93.3\% \pm 1.7\%$), nestin- (2.4 ± 0.5 vs 97.6 ± 0.5), and Ki67-positive (3.9 ± 1.0 vs 96.1 ± 1.0) cells derived from BM and n-BM.

Conclusions: Bone marrow was one of the origins of regenerated cardiomyocytes; however, the contribution of cells from BM was very small compared with those of n-BM origin in the infarction model. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:67-72. Copyright © 2005 by the International Society for Heart and Lung Transplantation.

Several reports suggest that bone marrow can provide stem cells capable of myocardial regeneration.¹⁻³ More recently, the possibility of self-renewing adult myocytes was reported.⁴ Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) treatment has been shown to improve post-

infarct cardiac dysfunction.⁵ Our recent study showed that G-CSF promoted bone-marrow cells to migrate into infarcted myocardium and that they differentiated into cardiomyocytes.⁶ However, we still do not know to what degree bone-marrow-derived cardiomyocytes contribute to regeneration of injured myocardium.

This study answers this question by verifying the proportional contribution of cells from bone marrow and from non-bone-marrow (host myocardium) in regenerating neomyocardium after acute myocardial infarction.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

All animals received humane care in compliance with the *Principles of Laboratory Animal Care*, formulated by the National Society for Medical Research, and the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, prepared by the Institute of Laboratory Animal Resources and published by the National Institutes of Health (NIH Publication No. 86-23, revised 1985). All procedures were approved by the Animal Care Committee of the National

From the ^aDepartment of Regenerative Medicine and Tissue Engineering, ^bDepartment of Pathology, ^cDepartment of Cardiovascular Surgery, and ^dDepartment of Organ Transplantation, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan.

Submitted August 27, 2003; accepted September 19, 2003.

This research was supported in part by a Health Science Research Grant from the Ministry of Health, Labor, and Welfare (Research for Cardiovascular Diseases, 13C-1, and Research on the Human Genome, Tissue Engineering Food Biotechnology, 12-007) and by the Grant-in-Aid for Scientific Research (B) and for Exploratory Research from the Japan Society for the Promotion of Science.

Reprint requests: Takeshi Nakatani, MD, Department of Organ Transplantation, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka, 565-8565, Japan. Telephone: 81-6-6833-5012, ext. 2221. Fax: 06-6872-8160. E-mail: tnakatani@res.ncvc.go.jp
Copyright © 2005 by the International Society for Heart and Lung Transplantation. 1053-2498/05/\$-see front matter. doi:10.1016/j.healun.2003.09.032

Table 1. Comparing the Contribution of Bone-marrow-Derived Cells with Non-bone-marrow-Derived Cells

Actual cell number of respectives.

$$\text{Total cell number} = \text{total} = A + B = X + Y$$

A = Total GFP-positive cells

B = Total GFP-negative cells = total - A

C = GFP-positive and troponin I-positive cells

D = GFP-negative and troponin I-positive cells

E = Bone-marrow-derived and GFP-negative cells = A ÷ R - A

F = GFP-negative cells and troponin I-positive cells = E × C ÷ A

X = Bone-marrow-derived and troponin I-positive cells = C + F

Y = Non-bone-marrow-derived and troponin I-positive cells = D - F

The percentage of the contribution of bone marrow to form troponin I-positive cells at the infarcted border area = $X \div (X + Y) \times 100$ (%)

GFP, green fluorescent protein; R, Chimeric rate.

Cardiovascular Center, Osaka, Japan. We purchased C57BL/6 mice from a licensed vendor. Dr. Okabe provided transgenic mice expressing green fluorescent protein (C57BL/6Tg14[act-EGFP] OsbY01; GFP mouse).⁷ Animals were housed in an air-conditioned room with free access to food and water at all times.

Bone-marrow Cells of GFP Mice (GFP-BMC)

GFP mice were anesthetized with diethylethanol.⁶ The bone-marrow plugs of the femora and tibiae each were flushed using a 27-gauge needle and a syringe filled with phosphate-buffered saline solution (PBS). The bone-marrow cells were suspended in a tube containing PBS and centrifuged at 1,000g for 5 minutes. This cell pellet was then resuspended in PBS to make a cell density of 1×10^7 cells/2 ml. The cell suspension was preserved in ice until use.

Myocardial Infarction

Eight C57BL/6 mice at 8 weeks of age were irradiated (900 cGy), and GFP-BMC (1×10^6 cells) were injected through a tail vein.⁶ At 4 weeks after transplantation, splenectomy was performed. Two weeks later, the left descending coronary artery was ligated. Recombinant human G-CSF (200 µg/kg/day, Chugai; Tokyo, Japan) was injected intraperitoneally for 3 days before ligation and for 5 days after ligation. At 4 weeks after ligation, the mice were killed, and their hearts were collected. They were washed at once in cold PBS to remove residual blood and clots and fixed with 4% paraformaldehyde for histologic study.⁸

Immunohistochemistry

We performed immunostaining as described in our previous study.⁶ Briefly, we incubated the heart sections with antibodies at 4°C overnight and identified cells as follows: Mature cardiomyocytes were identified by a mouse monoclonal antibody against cardiac-specific troponin I (TnI; Hytest, 4C2; Euro, Finland). Stem cells were recognized by a mouse monoclonal antibody

against nestin (BD Biosciences, USA).⁹ Cell proliferation was identified using a rabbit polyclonal antibody against Ki67 (DAKO, CA, USA).⁴ Primary antibodies were detected with a goat anti-mouse immunoglobulin-G antibody or anti-rabbit immunoglobulin-G antibody (Alexa Fluor 568, Molecular Probes, Wako; Osaka, Japan). The cells then were evaluated and photographed with a FLUOVIEW FV300 confocal laser scanning microscope (Olympus; Tokyo, Japan).

Nuclei of the cells in each section were labeled with 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI).¹⁰ Briefly, DAPI (Sigma; St Louis, MO) was added at a final concentration of 50 µg/ml and washed with PBS. We viewed DAPI-labeled migrated cells under fluorescent microscopy with appropriate excitation (330 nm) and emission (450 nm) spectra.

Quantitative analysis

We calculated the relative contribution of bone marrow to several protein-specific cells at the infarction border (most distant from the center of scarred myocardium and adjacent to normal myocardium). Regarding TnI, for example, we counted raw numbers as follows: total number of nuclei of all cells (total); GFP-positive cells (A); GFP-negative cells (B); TnI-positive cells, GFP-positive and TnI-positive cells (C); GFP-negative and TnI-positive cells (D); and chimeric rate (R), Table 1, Figure 1. Using all these raw data, we calculated bone-marrow-derived and GFP-negative cells (E):

$$\text{Bone-marrow total cells} \times R = A$$

$$\text{Bone-marrow total cells} = A/R$$

$$\text{Bone-marrow-derived and GFP-negative cells} = A/R$$

$$- A = E$$

We calculated the proportion of the TnI-positive cells derived from bone marrow (X) and those derived from non-bone marrow (Y) and made pie charts. We also calculated the proportions of 2 derivations of nestin- and Ki67-positive cells using this method.

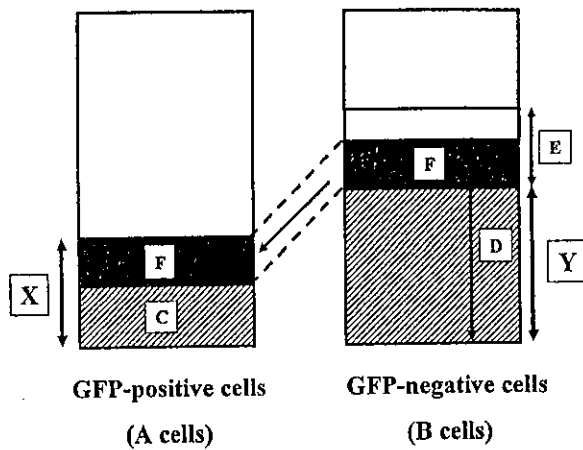


Figure 1. The contribution of cells of bone-marrow origin and those of non-bone-marrow origin to constitute certain protein-positive cells. Actual cell numbers are as follows: A, the number of green fluorescent protein (GFP)-positive cells. B, the number of GFP-negative cells. C, The number of GFP-positive and certain protein-positive cells. D, the number of GFP-negative and certain protein-positive cells. E, the number of bone-marrow-derived and GFP-negative cells. F, the number of GFP-negative and certain protein-positive cells. X, the number of certain protein-positive cells derived from bone marrow. Y, the number of certain protein-positive cells derived from non-bone marrow. E, F, X, Y were calculated using the equations in Table 1.

RESULTS

Migration of Bone-marrow-Derived GFP-positive (BMD-GFP) cells.

All values were expressed as means \pm SE. We compared BMD-GFP cell migration into the infarction border with the center of the infarcted area (Figure 2). The total cell number at the infarction border was $1000.3 \pm 56.5/\text{mm}^2$. Bone-marrow-derived GFP cells constituted a relatively large number of cells at the infarction border, $103.3 \pm 13.1/\text{mm}^2$ (Figure 3). The migrated BMD-GFP cells were spindle shaped or cylindrical shaped. The BMD-GFP cells differentiated into TnI-, nestin-, and Ki67-positive cells (Figure 4).

Contribution of Bone Marrow

We calculated the contribution of bone-marrow-derived TnI-, nestin-, and Ki67-positive cells at the infarction border. The chimeric rate was $54.6\% \pm 5.9\%$. After compensation for the chimeric rate, the number of bone-marrow-derived and TnI-positive cells was $23.9 \pm 4.1/\text{mm}^2$, the number of nestin-positive cells was $12.9 \pm 2.6/\text{mm}^2$, and the number of Ki67-positive cells was $18.3 \pm 2.6/\text{mm}^2$. We found large differences in the contribution of TnI- ($6.7\% \pm 1.7\%$ vs $93.3\% \pm 1.7\%$), nestin- ($2.4\% \pm 0.5\%$ vs $97.6\% \pm 0.5\%$), and Ki67-positive ($3.9\% \pm 1.0\%$ vs $96.1\% \pm 1.0\%$) cells between

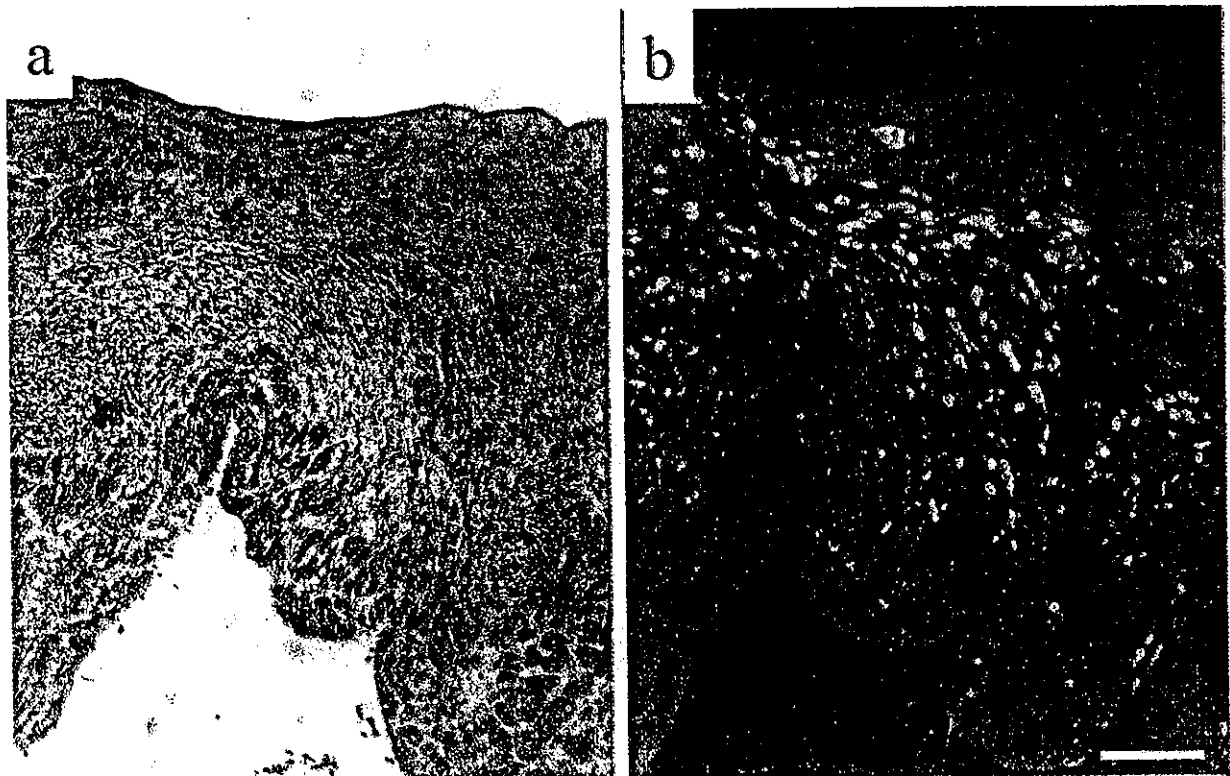


Figure 2. The bone-marrow-derived green fluorescent protein (BMD-GFP) at the infarcted border area. The BMD-GFP migrated into the infarcted border area under fluorescent microscopy (a, hematoxylin-eosin; b, GFP). Scale bar represents 200 μm .

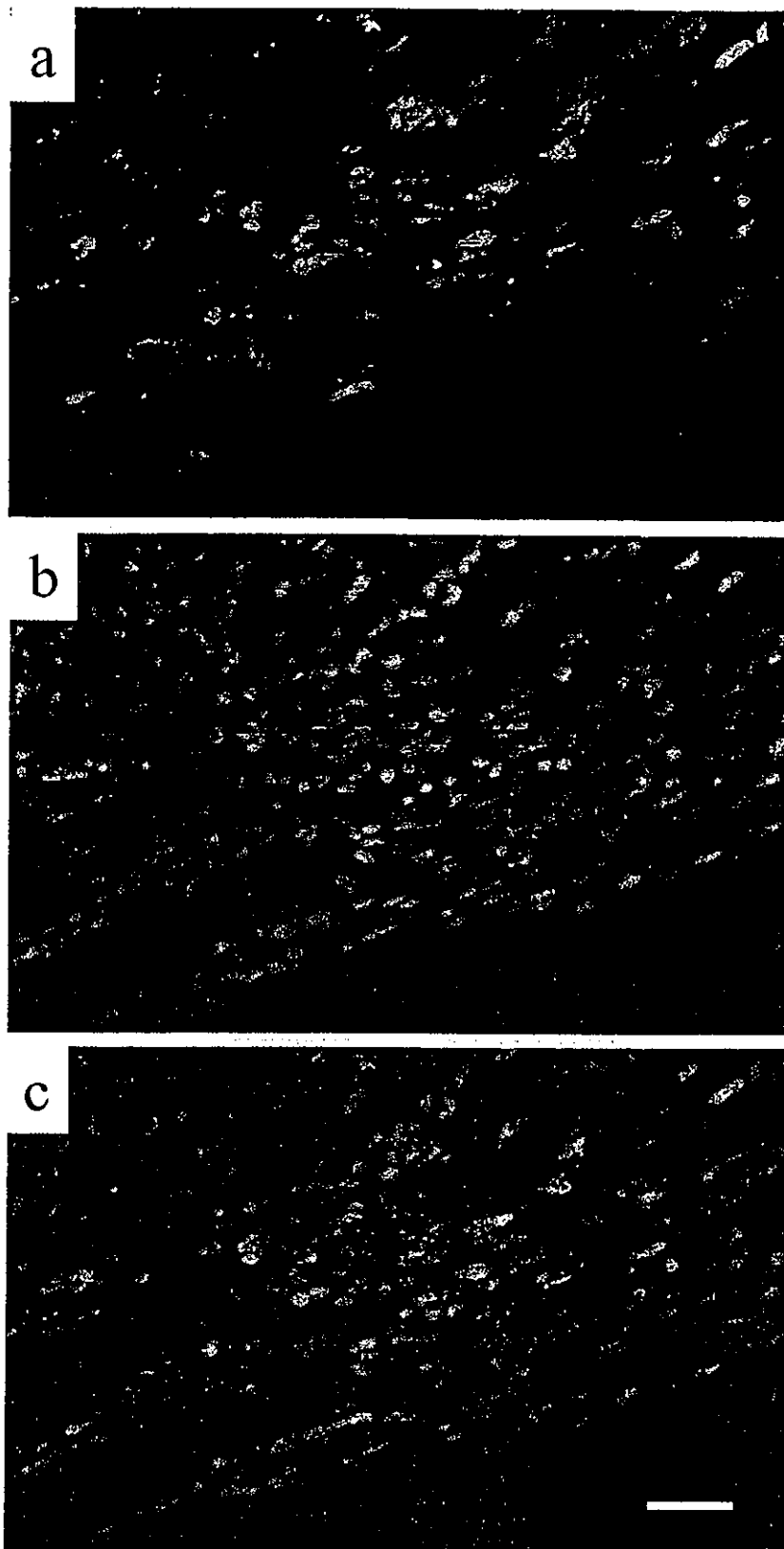


Figure 3. The distribution of bone-marrow-derived green fluorescent protein (BMD-GFP) at the infarcted border area. The total number of cells was that of the 4',6-diamidino-2-phenylindole-positive nuclei. Many BMD-GFP migrated into the infarcted border area under fluorescent microscopy (a, GFP; b, DAPI; c, merged image). Scale bar represents 10 μm .

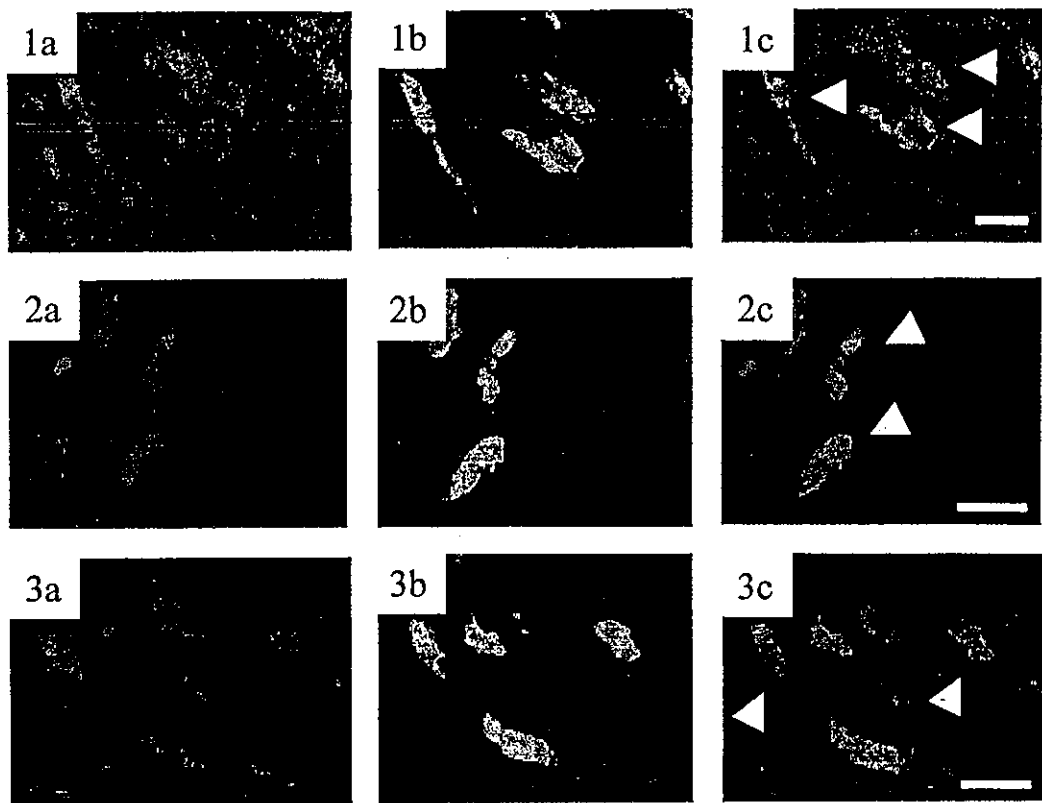


Figure 4. Several differentiations of bone marrow–derived green fluorescent protein (BMD-GFP) at the infarcted border area. Each picture is a red (a), green (b), and merged (c) picture under fluorescent microscopy. Yellow cells (arrowheads) indicate BMD-GFP expressing a certain protein. Troponin I–positive BMD-GFP (1c), nestin–positive BMD-GFP (2c), and Ki67–positive BMD-GFP (3c) were observed at the infarcted border area. Scale bar represents 30 μm .

those of bone-marrow origin and those of non–bone-marrow origin, respectively (Figure 5).

DISCUSSION

Recently Anversa’s group reported that adult cardiomyocytes re-entered the cell cycle in the injured heart⁴ and that G-CSF promoted the migration of primitive cells into the infarcted heart.⁵ This finding suggested that the injured heart may possess self-renewal ability or that a chemokine may be able to draw primitive cells into the infarcted heart. The primitive-cell origin was uncertain. We confirmed that bone marrow was one of the origins

of these migrated cells and that they differentiated into cardiomyocytes after myocardial infarction.⁶ In several recent studies, host cells have been shown to contribute to some degree to the regeneration of neomyocardium in transplanted hearts (0.04%–16%).^{11–13} However, we still do not know to what degree bone-marrow–derived cardiomyocytes contribute to regenerating neomyocardium in myocardial infarction. Therefore, in this study, we investigated this issue using GFP-tagged bone-marrow cells in the infarction model.

After myocardial infarction, necrosis of cardiomyocytes results in cardiac dysfunction. Some believe that

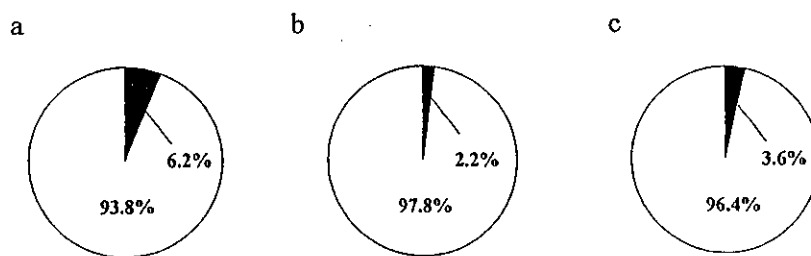


Figure 5. Pie charts of the contribution of bone-marrow cells and non–bone marrow cells (black, bone-marrow origin; white, non–bone-marrow origin). The percentage of cells of bone-marrow origin was very small compared with that of cells of non–bone-marrow origin in 3 immunohistochemistry expression (a, troponin I; b, nestin; c, Ki67).

neocardiomyocytes could compensate for this loss of myocytes and improve cardiac function. Orlic et al⁵ suggest that G-CSF induces stem cells to mobilize into areas of myocardial infarction. Our findings clarify the proportional contribution of cells from these 2 sources. The proportion of bone-marrow-derived cardiomyocytes was only 6% at the border zone. Only 2% of the nestin-positive cells (stem cells) were of bone-marrow origin. In contrast, 98% of those cells were derived from non-bone marrow, maybe host myocardium. Ninety-six percent of Ki67-positive cells were derived from non-bone-marrow cells. Although we showed that bone marrow was 1 of the origins of neomyocardium,⁶ their relatively minor contribution suggests that bone-marrow-derived cardiomyocytes may not be a major factor in the support of cardiac function after infarction, at least not directly. Instead, these observations suggest that G-CSF could directly affect the host myocardium to mediate the preservation of cardiac function. We now are investigating this direct effect of G-CSF on host myocardium in another study.

There are several limitations in this study. First, we used cell nuclei to calculate the cell number. Second, we did not investigate the relation between the dose of G-CSF and the magnitude of the contribution of bone-marrow-derived cardiomyocytes. Third, we do not know how G-CSF acts on the myocardium.

In conclusion, we identified the proportional contribution of bone-marrow-derived cardiomyocytes to the regeneration of myocardium after infarction and found it to be minor compared with that of non-bone-marrow-derived cells.

The authors thank Ms. K. Hattori for her help in breeding GFP mice. We also would like to thank Dr. Michael Byrom (Green Lane Hospital, New Zealand) for proofreading.

REFERENCES

1. Bittner RE, Schofer C, Weipoltshammer K, et al. Recruitment of bone-marrow derived cells by skeletal and cardiac muscle in adult dystrophic mdx mice. *Anat Embryol (Berl)* 1999;199:391-6.
2. Tomita S, Li RK, Weisel RD, et al. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation* 1999;100:II247-56.
3. Jackson KA, Majka SM, Wang H, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 2001;107:1395-402.
4. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1750-7.
5. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10344-9.
6. Fukuhara S, Tomita S, Ohtsu Y, et al. G-CSF promoted bone marrow cells to migrate into infarcted heart, and they differentiated into cardiomyocytes. *Circulation* 2002;105:II-376.
7. Okabe M, Ikawa M, Kominami K, Nakanishi T, Nishimune Y. 'Green mice' as a source of ubiquitous green cells. *FEBS Lett* 1997;407:313-9.
8. Ikawa M, Yamada S, Nakanishi T, Okabe M. Green fluorescent protein (GFP) as a vital marker in mammals. *Curr Top Dev Biol* 1999;44:1-19.
9. Kachinsky AM, Dominov JA, Miller JB. Intermediate filaments in cardiac myogenesis: nestin in the developing mouse heart. *J Histochem Cytochem* 1995;43:843-7.
10. Tarnowski BI, Spinale FG, Nicholson JH. DAPI as a useful stain for nuclear quantitation. *Biotech Histochem* 1991;66:297-302.
11. Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med* 2002;346:5-15.
12. Deb A, Wang S, Skelding KA, Miller D, Simper D, Caplice NM. Bone marrow-derived cardiomyocytes are present in adult human heart; a study of gender-mismatched bone marrow transplantation patients. *Circulation* 2003;107:1247-9.
13. Laflamme MA, Myerson D, Saffitz JE, Murry CE. Evidence for cardiomyocyte repopulation by extracardiac progenitors in transplanted human hearts. *Circ Res* 2002;90:634-40.

補助循環と心臓移植

中谷武嗣*

abstract

慢性心不全において心筋障害が高度な症例に対しては、機械的補助循環あるいは心臓移植を考慮すべきである。補助循環としては、長期補助が可能な補助人工心臓があり、体外設置型においても1年以上の補助が可能となってきた。また、心臓移植もわが国での施行例は17例と少数ではあるが全例生存し、その成績は良好である。慢性心不全に対する補助人工心臓あるいは心臓移植の適応を決定するには、心臓のみならず他臓器や長期にわたる治療が可能であるかなど十分な検討が必要であり、急性心不全への補助循環の適応検討とは異なることに注意が必要である。今後、心臓移植のわが国への定着に加え、補助人工心臓によるbridge to recoveryの可能性の拡大、また、新たな補助人工心臓の導入によるdestination therapyとしての補助人工心臓の役割拡大により、慢性心不全に対する治療戦略の選択の広がりが期待される。

I はじめに

心筋障害が高度な心不全に対しては、機械的な循環補助あるいは置換が必要となり、補助循環あるいは心臓移植が考慮される。本稿では、慢性心不全に対する治療戦略における補助循環と心臓移植についてわが国の現状を中心に概説する。

II 補助循環¹⁾

1) 短期的補助循環法

1～数週間程度までの補助が可能なシステムとして、大動脈内バルーンポンピング (intraaortic balloon pumping : IABP) と経皮的心肺補助法

(percutaneous cardiopulmonary support : PCPS) がある。

IABPは下行大動脈内に留置したバルーンによる圧補助法である。その補助能力は自己心拍出量の10～15%程度で、自己心機能に依存し不整脈時には有効な補助効果が得られない。

PCPSは経皮的に大腿部から送・脱血管を挿入し、膜型肺と遠心ポンプにより流量補助を行うもので、緊急時に全身循環の維持が可能である。その補助量は心拍出量の50～70%程度であるが、左心に対しては直接前負荷を軽減せず、補助量を増加させるに伴い自己左心への後負荷が増大し、肺水腫をきたす危険性がある。

2) 補助人工心臓 (ventricular assist system : VAS)²⁾

VASは、自己心を温存しその近傍に血液ポンプを設置し心臓ポンプ機能を100%代行する長期施行

* 国立循環器病センター臓器移植部 部長

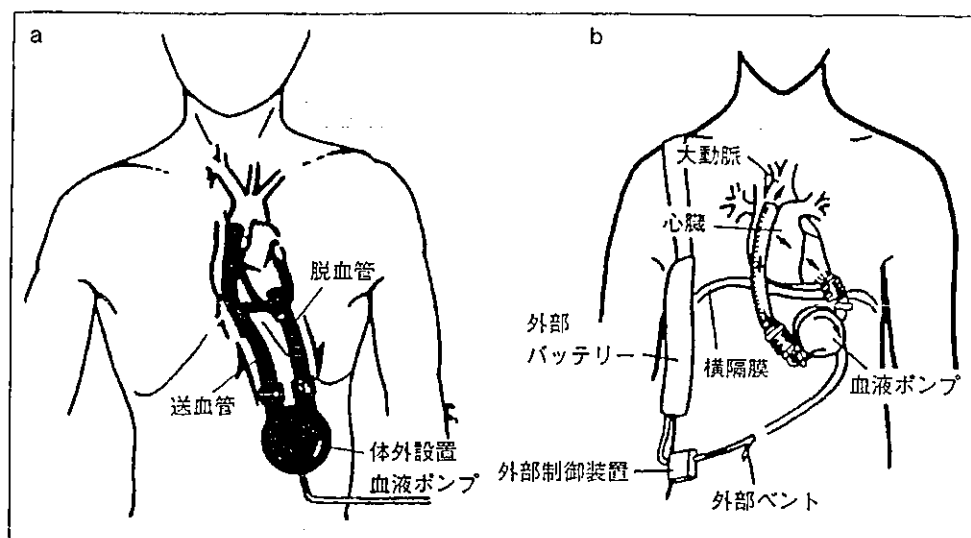


図1
VAS装着図
a: 体外設置型 (左室脱血方式)
b: 体内収納携帯型

可能な補助手段で、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 (図1)。

①体外設置型VAS (図1a)

急性重症心不全に対し一時的に補助するシステムとして開発されたもので、わが国には世界で初めて健康保険で適用された2つのシステムがある。

a) 東洋紡製国立循環器病センター型 (国循型) VAS

血液ポンプは空気圧駆動ダイアフラム型で、1回拍出量70mL、最大拍出量7L/minである。制御駆動装置は、固有レートおよび心電図同期駆動が選択でき、病棟や病院内の移動が可能である。装着は開胸体外循環下に行い、左心補助人工心臓 (LVAS) では従来右側左房へ心房カフを介して脱血管を挿入し、送血管の人工血管部を上行大動脈へ端側吻合して行われた (左房脱血方式)。最近ではカフを左室心尖に縫着し、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ようになった。左室脱血方式の採用により補助期間は著明に延長し、1年を超えた補助が行われるようになり、最長例では3年を超えて施行中である。右心補助人工心臓 (RVAS) では、脱血管はカフを介して右房に挿入し、送血管を主肺動脈に装着する。

体外設置型では、送・脱血管を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し、この血液ポンプと制御駆動装置を駆動チューブで接続し駆動する。

b) 日本ゼオン/アイシン精機製東京大学型 (東大型) VAS

血液ポンプは、日本ゼオン製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、1回拍出量は40mLと60mLのものがある。駆動装置はアイシン精機製で、固有レートおよび心電図同期駆動が可能である。

②体内収納携帯型LVAS (図1b)

2つのシステムがあり、Thoratec社製HeartMate® LVASは、プッシャープレート型血液ポンプで、粗面構造の血液接触面とすることで良好な抗血栓性が得られている。空気圧駆動装置によるもの [Implantable pneumatic type (IP)] とモータ駆動携帯型 [Vented Electric type (VE)] がある。また、携帯型の電磁力駆動プッシャープレート方式のNovacor® LVASがあり、耐久性に優れている。

両者とも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か腹腔内に収納され、制御およびエネルギー供給用のチューブにより体外の装置と接続される。ともに70~80kg前後の成人男性を想定して開発されており、体表面積1.5m²未満の小さい体格の人への適応は困難である。

3) 補助循環の適応

慢性心不全患者への補助循環適応にあたっては、急性心不全への適応と異なり、心機能の回復は期待しがたいことを念頭に置き、さらにIABPやPCPSの補助能力に限界があり、当初からVASの適応を考

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
 - 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 (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る。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、血行動態的指標に加え、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適応回避率で見るとおのおの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。特に一生涯続く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

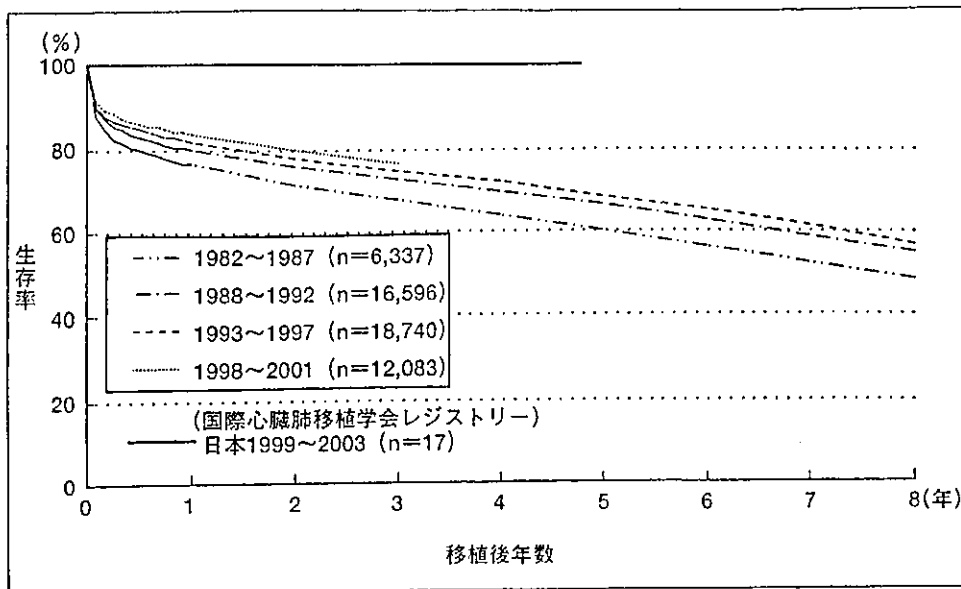


図2 心臓移植後の累積生存率 [文献3]より引用]

に心機能改善例や適応外となる症例があるため、6ヵ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年の国際心臓肺移植学会の統計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, Mohacsi 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, 北村慧一郎: 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

心臓移植療法のパラダイムシフト

中谷武嗣・花谷彰久 国立循環器病センター臓器移植部 *部長

SUMMARY

- ・心臓移植は、心筋が高度に障害され、内科的あるいは外科的治療の限界を越えた重症心不全に対して良好な治療効果を示す。
- ・心臓移植の適応決定は、慎重に行う必要がある。
- ・心臓移植待機中に心不全が進行する場合には、心臓移植までのつなぎとして補助人工心臓の適応を考慮する。
- ・心臓移植施行数に限界があるため、種々の代替手段が検討されているが、ポンプ機能の代行を長期安定して行えるのは現時点では心臓移植である。
- ・わが国においても、心臓移植の定着化を計る必要がある。

はじめに

心筋が高度に障害され、心臓ポンプ機能の代行が必要な重症心不全に対しては、機械的な循環補助あるいは置換として、人工心臓あるいは心臓移植が必要となる。わが国においても1997年10月「臓器の移植に関する法律」が施行され、1999年2月の第1例後すでに20例が行われ、拡張型心筋症および拡張相肥大型心筋症に対しては高度先

進医療として承認された¹⁻³⁾。また、人工心臓、とくに自己心を温存する補助人工心臓(VAS)、が心臓移植へのつなぎ(ブリッジ)として積極的に用いられるようになってきた⁴⁾。本稿において、わが国における心臓移植治療の現状と問題点を概説する。

I

心臓移植の適応

心臓移植の適応として、1997年7月29日の臓器移植関係学会合同委員会において表1に示す基準が承認された。対象疾患は、主として拡張型お

よび拡張相肥大型心筋症および虚血性心筋疾患である。なお、診断の確定には虚血性以外では心筋生検が必須である。

適応条件は、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1に示す状態にあり、患者・家族が移植治療を十分理解し、移植後免疫抑制療法などの治療を継続することができることである。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1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。とくに一生継続治療を進める上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。

この基準に従って心臓移植の適応を決定する場合、以下の事項に配慮が必要である。

1. 移植以外に患者の命を助ける有効な治療手段はないのか？

心不全に対し、利尿剤に加え、β遮断薬およびACE阻害薬を含む内服薬の治療にも拘わらず、長期の入院あるいは繰り返す入院治療を必要とする場合、心臓移植の適応を考慮する。なお、β遮断薬およびACE阻害薬が未使用の場合にはその治療効果を見る必要がある。しかし、心不全が高度でこれらの薬が使えない場合も適応が考慮される。また、カテコラミンの投与あるいは、機械的補助循環としてのIABP、PCPSあるいはVASが必要であれば、心臓移植の適応を前提として早急に評価する必要がある。なお、心臓移植適応患者では不整脈による突然死が多いため、不整脈の評価も重要である。

2. 移植治療を行わない場合、どの位の余命があると思われるか？

余命を判定するのは困難であるが、評価段階において、移植を行った場合と移植以外の治療を行った場合の患者の予後を慎重に検討する。また、移植手術はいつ行えるかは予測できず、待機する必要があることも考慮しなければならない。

表1 心臓移植におけるレシピエント適応基準

<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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） <p>2. 適応条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 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遮断薬及びACE阻害薬を含む従来の治療法ではNYHA3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命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 <p>3. 除外条件</p> <p>A) 絶対的除外条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 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6wood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 <p>B) 相対的除外条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 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

3. 移植手術後の定期的（ときに緊急時）検査とそれに基づく免疫抑制療法に心理的・身体的に十分耐えられるか？ 患者本人が移植の必要性を認識し、これに積極的態度を示すと共に家族の協力が期待できるか？

移植医療は、手術後一生にわたり免疫抑制薬を含む加療が必要で、患者および家族の治療への取り組みが成績に大きく影響する。このため、患者およびその家族が移植医療をよく理解し、さらに移植医療を選択する意思が重要となる。

II 移植の適応決定と待機

わが国では心臓移植施設を当面限定しており、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小委員会でも行う2段階審査を行うことになっている。適応と判定後、各移植施設において本人および家族へのインフォームドコンセントを行い、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

待機する。

登録後も心不全治療を続け、いつでも移植が可能な状態を維持するようにする。また、待機中に心機能が改善する例や感染や臓器障害などにより対象外となる症例があるため、6ヵ月ごとに心臓移植の適応について再検討する。なお、心不全が進行し他臓器機能不全が高度となると、心臓移植の適応から外れるため、VASの適応を考慮する。

III 心臓移植待機中の補助循環⁵⁾

① 補助循環の適応

心臓移植待機患者において、表2に示す状態となれば補助人工心臓（Ventricular Assist System：VAS）の適応を考慮する。血行動態的指標に加え、重要臓器の機能障害の進行にも配慮が必要である。とく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いても、不可逆的な障害を来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大動脈内バルーンポンピング（IABP）や経皮的心肺補助法（Percutaneous Cardiopulmonary Support：PCPS）が適応となる。心臓移植の適応が判定されていない、あるいは登録がなされていない患者に対しては、心臓移植の適応の評価および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。

VASは、自己心を温存しその近傍に血液ポンプを設置し心臓ポンプ機能の100%代行する長期施行可能な補助手段で、血液ポンプを体外におくものと体内に収納するものがある。体外設置型VASとしては、東洋紡製国立循環器病センター

表2 慢性難治性重症心不全患者に対する補助人工心臓の適応基準

<p>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</p> <p>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</p> <p>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**</p> <p>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 $<$ 18mmHg では、収縮期血圧 \leq 80mmHg あるいは心係数 \leq 2.0</p> <p>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</p> <p>*：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 2mg/dL 1時間排尿 \leq 0.5 mL/kg（利尿剤の使用下）</p> <p>**：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</p>

型（国産型）VASが多く用いられている。その血液ポンプは空気圧駆動ダイアフラム型で、病棟や病院内の移動が可能である。左室脱血方式の採用により補助期間は著明に延長し、1年を越えた補助が行われるようになり、最長例では3年を越えて施行中である。体内収納型左心補助人工心臓としては2つのシステムがあり、Thoratec社製HeartMate LVADは、プッシャープレート型血液ポンプで、粗面構造の血液接触面とすることで良好な抗血栓性が得られている。空気圧駆動装置によるもの（Implantable pneumatic type (IP)）とモータ駆動携帯型（Vented Electric type (VE)）がある。また、携帯型の電磁力駆動プッシャープレート方式のNovacor LVASがあり、耐久性に優れている。両者とも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か腹腔内に収納され、制御およびエネルギー供給用のチューブにより体外の装置と接続される。ともに70～80kg前後の成人男性を想定して開発されており、体表面积1.5m²以上の患者が適応であり、小さい体格の人への適応は困難である。実際の症例におけるVASの選択では、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。

② VAS 施行中の管理および離脱

VAS装着後は、循環動態の安定をはかり、早期にリハビリテーションを開始する。また、ACE阻害剤やβブロッカーを含む内科的心不全治療を再開する。VAS装着患者の管理において抗凝固療法と感染対策が重要である。抗凝固療法は、装着手術後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。また、VAS補助中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。

③ 国立循環器病センターにおけるVAS 施行例⁴⁾

当センターの心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85%および50%であった。しかし、死亡およびVAS適応回避率でみると各々54%、35%であり、VAS適応により待機期間が長くなっている（図1）。

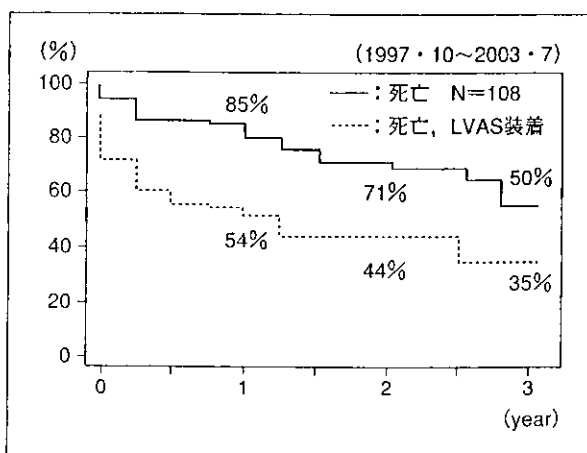


図1 国立循環器病センターにおける心臓移植適応患者のイベントフリー生存率（1997年10月から2003年7月までの検討例）

表3 国立循環器病センターにおける慢性心不全急性増悪例に対する補助人工心臓装着例の成績（1994.4.-2004.6）

結果	症例数	補助期間(日)	(平均)
心臓移植	16	39-993	(454)
離脱	8	90-310	(149)
施行中	13	59-972	(510)
死亡	26	7-1245	(345)
計	63	7-1245	(382)

また、これまでに63例の慢性心不全急性増悪例にVASを適応してきたが、その補助期間は施行中を含め平均382日である(表3)。うち16例が心臓移植され、その補助期間は平均454日と1年以上である。また、13例が施行中でその補助

期間は平均510日である。26例が死亡したが19例は移植待機であった。また、8例は平均149日の補助後離脱したが、特に計画的に離脱した7例では全例退院し、現在外来で加療中で、最長9.9年を経過している。

IV ドナー心の評価とレシピエント候補の決定

心臓移植におけるドナーとしては、年齢は60歳以下で、男性45歳、女性50歳以上の場合には冠状動脈の硬化性病変に注意が必要である。また、全身性の活動性感染症やHIV抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原、HCV抗体陽性などの陽性者、クロイツフェルト・ヤコブ病およびその疑い、悪性腫瘍、心疾患、心臓外傷、開心術の既往がある場合は適応とならない。また、心機能の評価において、経過中に心肺蘇生を行った症例などで大量のカテコラミン剤を必要とし、ドパミン10 μ g/kg/min相当にても血行動態の維持が困難な場合は、慎重に検討する。

最終的には、開胸下に触診および視診により冠動脈病変を含めた心臓の異常のないことを確認し、ドナー心としての可否を決定する。

レシピエント候補の決定は、日本臓器移植ネットワークに登録している待機リストから選定されるが、適合条件として、血液型の一致あるいは適合、サイズの適合(体重差-20~+30%が望ましい)、前感作抗体がないこと(リンパ球・クロスマッチを実施)がある。適合条件に合致する候補者が複数存在する場合には、優先順位として、まず、虚血許容時間内(4時間以内に血流再開がで

表4 わが国における心臓移植希望者(レシピエント)選択基準優先順位—医学的緊急度

<p>Status 1: 次の(ア)から(エ)までの状態のいずれかに該当すること。</p> <p>(ア) 補助人工心臓を必要とする状態</p> <p>(イ) 大動脈内バルーンポンピング(IABP)を必要とする状態</p> <p>(ウ) 人工呼吸を必要とする状態</p> <p>(エ) ICU, CCUなどの重症室に収容され、かつ、カテコラミンなどの強心薬の持続的な点滴投与が必要な状態</p>
<p>Status 2: 待機中の患者で、上記以外の状態</p>
<p>Status 3: Status 1, Status 2で待機中、除外条件(感染症など)を有する状態のため一時的に待機リストから削除された状態</p>

きること)であることを確認する。次いで、医学的緊急度、ABO式血液型および待機期間を勘案して決定する。医学的緊急度は、表4に示すように補助人工心臓などを必要とする症例がstatus1とされ優先される。その他はstatus2とし、待機中に除外条件(感染症など)を有する状態はstatus3とされ一時的に待機リストから除外される。血液型では一致が優先され、一致患者がいない場合には適合者に配分される。また、条件がすべて同一の患者が複数いる場合には待機期間の長い者から優先してレシピエントの選定が行われる。

V 心臓移植手術および移植後の管理

手術法としては、Lower-Shumway法とbicaval法があり、当センターではレシピエントの右房

後壁の一部を温存して上下大静脈で吻合するmodified bicaval法を用いている。

心臓移植後早期の管理で重要な点は、免疫抑制と感染対策である。また、慢性期に注意すべきも

のとして移植心冠動脈病変がある。

VI

心臓移植の予後に影響する因子

心臓移植の予後に影響する主な因子として、移植心不全、急性拒絶反応、感染症、悪性腫瘍、冠動脈病変がある。

① 移植心不全

ドナー心機能、心保存法、手術手技などが関係する。ドナー心機能評価は、先に述べたように強心薬が使用されている場合慎重に行う必要がある。心保存として、われわれは細胞外液タイプの St. Thomas 液を用いてきたが、最近では心臓移植用に開発された Celsior 液を用いている。また、虚血時間の短縮のために搬送時間が重要となり、小型ジェット機やヘリコプターが積極的に用いられ、概ね 4 時間以内に血流再開が行われている。

② 急性拒絶反応

移植後 1 年以内の頻度が高く、以後は減少傾向となる。軽度の拒絶反応では臨床的に無症状である場合が多い。このため、現時点で信頼できる唯一の診断法である心内膜心筋生検を定期的に行い、国際心臓肺移植学会の基準により判定する。免疫抑制療法としては、シクロスポリン（ネオール®）あるいはタクロリムス（プロGRAF®）、ミコフェノール酸モフェチル（セルセプト®）とステロイド（プレドニン®）の 3 者併用療法が一般的に用いられる。また、移植後に腎機能障害を認める場合には抗胸腺抗体として、モノクローナル抗体の OKT3 あるいはポリクローナル抗体である ATG を用いた免疫抑制の導入が行われる。治療が必要な拒絶反応を認める場合には、ステロイドパルス療法を行う。

③ 移植後冠動脈病変

移植心冠動脈にびまん性の求心性内膜肥厚が進行するものである。徐神経された移植心では、虚血病変が進行しても胸痛を自覚しないため、突然心原性ショックを発症したり、不整脈による突然死を引き起こすことがある。定期的に冠動脈造影と血管内超音波検査（IVUS）を行い、内膜肥厚の早期発見に努める。また、移植後冠動脈病変はびまん性のため多くは血行再建術の適応とならず、重症例では再移植が必要となる。この病変の発生機序は今だ十分に解明されておらず、現在の心臓移植後の長期成績に大きく関係している。このため、発生機序の解明および治療法の開発に関する研究が精力的に進められている。

④ 感染症

免疫抑制療法を強力に行う移植後 1 年以内の頻度が最も高い。術後 1 ヶ月以内は細菌感染症が多く、その後はサイトメガロウイルス（CMV）や単純ヘルペスウイルスなどの日和見感染が増加する。この CMV 感染は、移植後冠動脈病変の危険因子とされており、早期発見および治療が予後に大きく影響する。

⑤ 悪性腫瘍

免疫抑制療法を長期続けることにより、悪性腫瘍発生の危険性が高まる。移植後 3 から 5 年においては、その死因の 21 % を占めるようになり、とくに、悪性リンパ腫（Post transplant lymphoproliferative disorder：PTLD）と皮膚癌に注意が必要である。

VII 世界の成績⁶⁾

2003年の国際心肺移植学会統計では、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。生存率は移植1年以後年間約4%ずつほぼ直線的に低下している。また、移植後1年生存した症例での50%生存期間は12年であった。なお、生存率は免疫抑制療法などの進歩により上昇しており、1年生存率では1982～87年の76%から1998～2001年の82%

となっている。免疫抑制療法としては、サイクロスポリン（あるいはタクロリムス）、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニンの三者併用療法が行われている。死亡原因は、急性期では移植心不全、急性拒絶反応が多くみられ、1年以後では移植後冠動脈病変や悪性腫瘍の頻度が増加している。また、身体活動に関しては、移植後5年までの調査において、90%以上が活動制限なしの生活を送っている。

VIII わが国の成績³⁾

本年3月までに日本臓器移植ネットワークへ171人が登録され、19例（11%）の心臓移植が実施されたが待機中に55名（32%）が死亡した（表5）。

施行例は、本年5月に1例施行され、計20例となったが、その原疾患は、全例心筋症であった。待機状態は全例Status 1で、14例は左心補助人工心臓（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472日で1年以上待機は13例に及んでいる。LVAS装着期間も長期化し、平均503日で、8例が1年以上であった。東洋紡-左室型が最も多いが、その平均補助期間も1年以上となっている。

移植後最長5年以上経過しているが、全例生存し、16例が社会復帰しており、良好な成績を示している（図2、表6）。日常生活では、とくに大きな生活制限を認めておらず、良好なQOLを示している。

表5 日本臓器移植ネットワークへの登録症例

登録待機中	74例*
移植	19例
取消し	12例
死亡	55例
海外渡航移植	11例
計	171例

(* : Status 1 : 34例) (2004年3月1日現在)

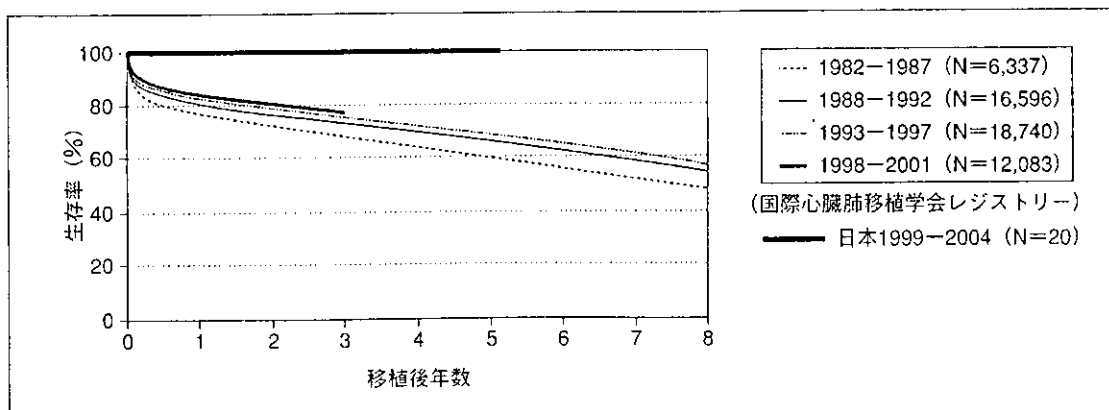


図2 心臓移植後の累積生存率

表6 わが国における心臓移植症例

移植症例数	20例	東洋紡一左室型	8例
年齢	8～55 (平均37) 歳	(21-812 : 平均411日)	
性別	男性 : 15例, 女性 : 5例	Novacor型	2例 (125, 1087日)
原疾患	拡張型心筋症 : 14例, 拡張相肥大型心筋症 : 5例	HeartMate-IP	2例 (518, 590日)
	薬剤性心筋症 : 1例	HeartMate-VE	1例 (995日)
待機状況	Status1 : 全例	移植後	0.5ヵ月～4年3ヵ月 (平均2年9ヵ月)
	補助人工心臓装着 : 14例	退院	19例 (1例は移植後急性期)
	強心薬持続投与 : 6例	現状	社会復帰 16例
待機期間	29～995 (平均472) 日		リハビリ中 4例
	(1年以上 : 13例)	実施施設	国立循環器病センター : 11例
補助人工心臓補助期間	21～1087 (平均503) 日		大阪大学 : 7例
	(1年以上 : 8例)		東京女子医科大学 : 2例
	東洋紡一左房型 1例 (39日)		

Ⅹ わが国における心臓移植の問題点

表7にわが国と米国の心臓移植の状況を示す^{3,8)}。原疾患が米国では冠動脈疾患が半数を占めているが、わが国では全例心筋症である。また、待機時の状況では、わが国では現在のところ全例がStatus 1と緊急度の高い症例であるが、米国では四分の1が緊急度の低いStatus 2である。Medianの待機期間は、緊急度の高いStatus 1においてもわが国では549日であるが、米国ではStatus 2で517日で、Status 1では90日前後である。わが国では施行数が少なすぎるため、長期の待機を必要としている。また、図3は人口100

万人当たりの年間心臓提供者数をみたものであるが、わが国は米国の200分の1にすぎない⁹⁾。また、これまでに台湾では300例以上、韓国でも200例以上施行されているが、わが国はようやく20例が施行されたのみである。また、現在の法律では臓器提供が15歳以上に限られているため、体重の小さい小児例では渡航移植を考えざるを得ない状況である。また、成人例においてもわが国での待機期間が長過ぎるため、渡航を希望するものがあり、ネットワーク登録例においても11例

表7 わが国と米国の心臓移植の状況

	日本 (1999-2004.5)	米国 (2002)
症例数	17	2154
原疾患		
心筋症	100 %	43.4 %
冠動脈疾患	0 %	42.2 %
医学的緊急度		
Status 1	100 %	1A : 39.6 % 1B : 35.0 %
Status 2	0 %	25.3 %
待機期間 (Median) (日)		
Status 1	549	1A : 94 1B : 85
Status 2	—	517

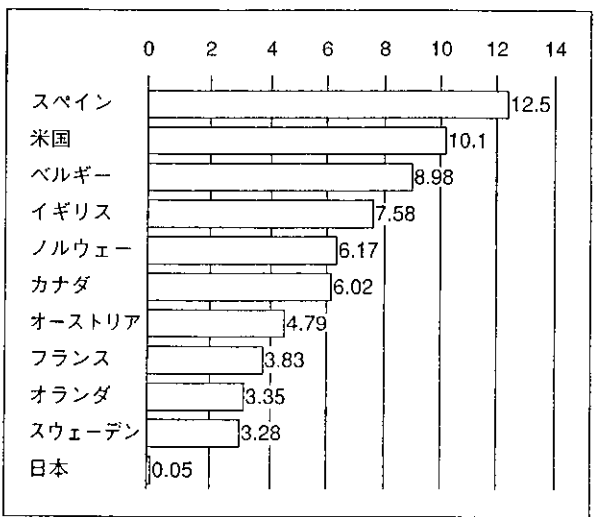


図3 欧米諸国とわが国の心臓・臓器提供者数 (人口100万人当たり年間提供者数)⁹⁾