

虚血性心疾患に対する再生医療

富田 伸司¹⁾, 中谷 武嗣²⁾

1) 国立循環器病センター研究所 再生医療部 (室長)

2) 国立循環器病センター 臓器移植部 (部長)

はじめに

従来の冠血行再建術(内科的, 外科的)では治療不可能な虚血領域に対して, これまでさまざまな研究がなされてきた。

血管新生因子(VEGF, FGF, HGFなど)の最近の研究では, Leottaらは, プタペーシング不全心モデル¹⁾に対して, adenovirus-mediated-VEGF121²⁾を心筋内に注入することにより, 心機能の改善を認めた¹⁾。また, 無作為二重盲験臨床研究において, FGF2 蛋白を冠動脈バイパス術の施行不能な領域に注入したところ, プラセボ群と比較して, 治療群では狭心発作回避率, 心筋シンチグラフィ³⁾で測定した血流分布において有意に改善効果を認めた²⁾。しかし, このような血管新生因子の臨床応用化には, 生体全体の血管新生を誘発し, 脳・網膜などで重大な出血を引き起こす危険性や, 腫瘍形成に影響する可能性がある。同研究では, 2例の長期死亡例があり, 1例は2年後の突然死であり, もう1例は膵臓がんによるものであった。これらの死因とbFGF治療との間の因果関係は不明である。その他の問題として, DNAの安定性や免疫応答などの問題が存在する。

また, それ以外の研究として, レーザー心筋血管新生術(transmyocardial laser revascularization; TMLR)がある。レーザー治療後の炎症反応が局所の血流改善に寄与している可能性はあるが, 狭心痛の消失は血管新生というよりむしろdenervation(除神経)による影響が大きいと考えられている。

また, 1990年前半から, 広背筋のような骨格筋を細胞レベルに細分して心筋内へ移植した場合, 移植細胞が心筋化し, 心機能が改善するのではないかという仮説のもとに, 重症不全心に対する細胞移植の研究がスタートした。

本稿では, そのような研究をもとにした虚血性心疾患に対する再生医療について述べる。

外因性細胞移植

(exogenous-cell transplantation)

骨格筋芽細胞は他の細胞種に比べて筋肉組織を形成しやすいことや, 培養技術の発達などにより, 十分量を得ることができるようになったことから, 現在でも世界中多くの施設で研究されている。

注) 用語解説参照

もう一つの細胞移植の大きな潮流として、Asaharaらが血管内皮前駆細胞(EPC)を開発し³⁾、Muroharaらが骨髄単核球細胞移植を導入し⁴⁾、虚血性心疾患に対する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、日本国内の循環器内科を中心に急速に広がった。一方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り、一方は血管新生を目指し、虚血領域の改善を期待するものである。

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⁵⁾。骨髄細胞は経代培養していくと、通常、接着能の弱い造血幹細胞は自然に除去され、線維芽細胞に似た細胞となり、いわゆる“間葉系幹細胞⁶⁾”と呼ばれているが、間葉系幹細胞に対する抗体が存在しないことが、この分野の進歩を遅らせている原因といえる。1999年に相次いで、骨髄から心筋細胞分化誘導されるという報告がなされ^{6,7)}、心筋新生の源を骨髄へ求める動きが活発となった。さらに筆者らは、ブタ心筋梗塞モデルにおいて細胞移植後移植細胞が心筋様組織を構築することや、左心室全体と局所的心筋収縮能の改善や、血流改善などをMIBI(^{99m}Tc sestamibi SPECT imaging)にて確認した⁸⁾。他報告ではdystrophic mdx mice⁹⁾の末梢血管から骨髄細胞を移植した場合、心筋組織へ移植細胞が取り込まれ、心筋細胞へ分化することが示された⁹⁾。

細胞移植のソースとして骨髄細胞を考えた場合、他の細胞に比べ多くの利点を有する。骨髄穿刺は臨床上通常手技としてすでに確立されており、自己細胞であるため免疫拒絶反応を回避でき、倫理的に問題なく利用が可能になると考えられ、大いに将来性があると考えられる。一方、全骨髄細胞から移植細胞分画をとくに選別しない場合、骨や軟骨などの不要なphenotypeへ分化することが危惧される。細胞側の条件

(分画、濃度、数)やホスト側の条件により状況は変わり得るものと考えられ、詳細な検討が待たれる。

最近ではさらに、骨髄細胞から中枢神経細胞や肝細胞に分化し得ることも報告され、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¹⁰⁾に分化し得る細胞(成人幹細胞¹¹⁾、adult stem cell)の存在が報告されつつある。その中で、幹細胞の分化するためのメカニズムとして、環境因子は大変重要と考えられている¹⁰⁾(表1, 図1)。

細胞移植による血管新生に起因する局所の血流量の増大は、①hibernationを起こしている心筋細胞の機能を回復させる可能性がある、②移植細胞そのものの長期生存を可能とする、と考えられる。虚血領域における移植部位の新生血管の由来としては、もともと潜在する血管内皮細胞・EPC・移植細胞自体などが考えられている。

オートクライン(自己分泌)あるいはパラクライン(傍分泌)作用のあるgrowth factorの可能性が予想されるが、詳細は不明である。どの細胞種でも心機能改善効果があることなどからも、移植細胞そのものによる血管構築よりも、ホストに与える影響の方が心機能全体に寄与する割合が多いのかもしれない。細胞移植により障害心臓の心機能が回復したという報告は多い。心機能改善の因子は多岐にわたり、それぞれがどのような比重で心機能に関与しているか今後明らかにされれば、患者の病態に応じた細胞の選択も可能になるであろう。

内因性幹細胞(endogenous stem cell)による心筋再生

成人の心筋細胞は、一度障害を受け死滅した場合、増殖再生をしないと長い間信じられてきた。1998年頃からAnversaらが、成人心筋細胞もまた分裂増殖するという有力な証拠を報告した¹¹⁾。この報告は、体内に存在する幹細胞

表 1. 幹細胞の心筋分化に対する環境因子

1. 直接的因子
a. 細胞間伝達物質
b. 電気刺激
c. 機械刺激(伸展刺激)
d. 圧刺激
e. その他
2. 間接的因子
a. 液性因子(ホスト心筋由来)
b. 環境刺激(虚血, 心筋障害)
c. その他

(文献10より引用)

(内因性幹細胞)による自己心筋再生能という新たな分野を開くものとして注目されている。

Orlicらが、この幹細胞を賦活化するために、G-CSF(*granulocyte-colony stimulating factor*, 顆粒球コロニー刺激因子)とSCF(*stem cell factor*, 幹細胞刺激因子)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、生存率の改善を報告した¹²⁾。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、詳細は不明である。そこで我々は、この内因性幹細胞は骨髄由来であるという仮説を証明するため、GFP(*green fluorescent protein*) 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、キメラマウスを作成した¹³⁾。心筋梗塞後1ヵ月後には、G-CSF投与群において、生存率の改善傾向が認められた。心筋梗塞境界部には、GFP-BMCが、G-CSF投与群では、コントロール群に比し有意に増加した。そのGFP-BMCのうち、約20%がtroponin-I陽性細胞であった。また、nestin陽性細胞も多数認めた。この研究結果から、心筋再生の源として骨髄細胞が関与していることが明らかになった。

またSataらは、造血幹細胞が動脈硬化に寄与するという報告をした¹⁴⁾。本来、心筋梗塞を

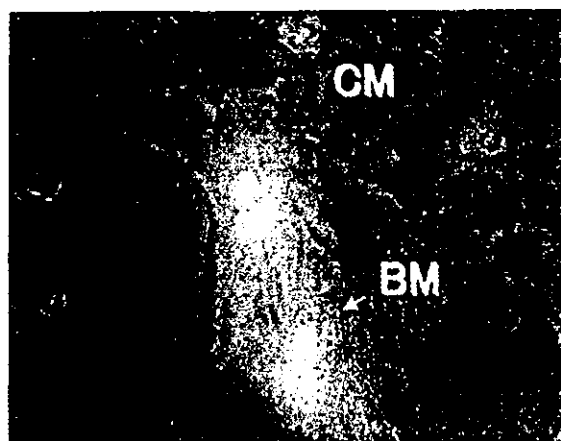


図 1. 共培養系におけるラット新生児心筋細胞(CM)とgreen fluorescent protein発現遺伝子組み換えマウス由来骨髄細胞(GFP-BMC)

BM : GFP-BMC

GFP-BMCはCMと同期収縮を行っている。

起こすような患者は、全身性の動脈硬化を伴っていることが考えられるが、仮に、内因性幹細胞が心筋再生する一方で動脈硬化巣に遊走し、プラーク破綻を来す危険性があるのであれば、これは重大な問題である。このことは、VEGFが血管新生に促進する一方で、プラーク破綻の誘因になり得る構図と類似している。

おわりに

以上のことから、外因性であれ内因性であれ、体内での生命現象の解明を把握した上で、再生細胞をうまくコントロールすることが、今後の臨床応用につながると考える。

文 献

- 1) Leotta E *et al* : Gene therapy with adenovirus-mediated myocardial transfer of vascular endothelial growth factor 121 improves cardiac performance in a pacing model of congestive heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123(6) : 1101, 2002.
- 2) Ruel M *et al* : Long-term effects of surgical angiogenic therapy with fibroblast growth

- factor 2 protein. *J Thorac Cardiovasc Surg* **124**(1) : 28, 2002.
- 3) Asahara T *et al* : Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* **275**(5302) : 964, 1997.
 - 4) Shintani S *et al* : Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation. *Circulation* **103**(6) : 897, 2001.
 - 5) Pittenger MF *et al* : Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* **284**(5411) : 143, 1999.
 - 6) Makino S *et al* : Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* **103**(5) : 697, 1999.
 - 7) Tomita S *et al* : Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation* **100**(suppl 19) : II 247, 1999.
 - 8) Tomita S *et al* : Improved heart function with myogenesis and angiogenesis after autologous porcine bone marrow stromal cell transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* **123**(6) : 1132, 2002.
 - 9) Bittner RE *et al* : Recruitment of bone marrow-derived cells by skeletal and cardiac muscle in adult dystrophic mdx mice. *Anat Embryol (Berl)* **199**(5) : 391, 1999.
 - 10) Tomita S, Nakatani T *et al* : Bone marrow stromal cells contract synchronously with cardiomyocytes in a coculture system. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* **50** : 321, 2002.
 - 11) Beltrami AP *et al* : Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* **344**(23) : 1750, 2001.
 - 12) Orlic D *et al* : Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**(18) : 10344, 2001.
 - 13) Fukuhara S, Tomita S *et al* : G-CSF promoted bone marrow cells to migrate into infarcted heart and differentiate into cardiomyocytes. *Circulation* **103**(suppl I) : Abstract 113899, 2002.
 - 14) Sata M *et al* : Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* **8**(4) : 403, 2002.

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いため、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。

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よう傾向にある。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⁹⁾。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てき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¹⁰⁾。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¹¹⁾、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¹²⁾。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*で模擬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ラーメー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

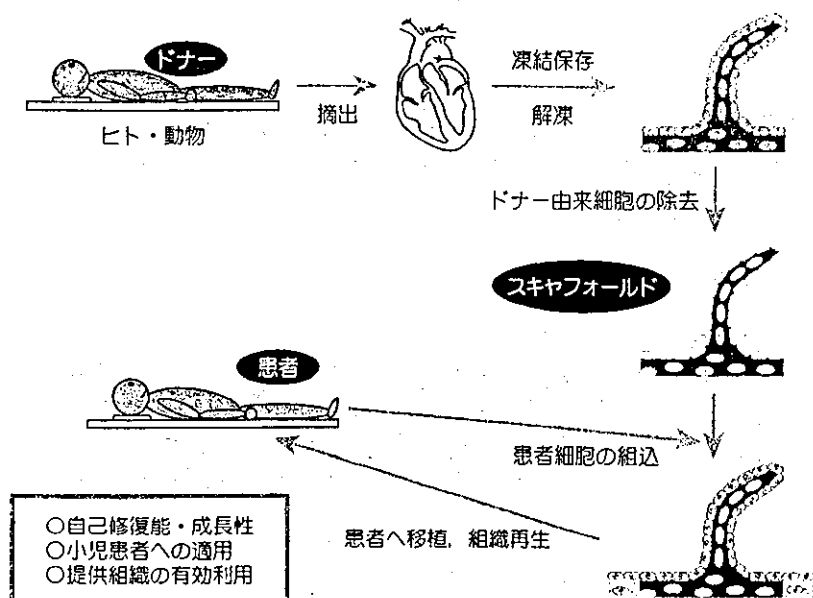


図1 テーラーメイド型再生医療心臓弁

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1 mm 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、血管内皮細胞では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

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

I～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

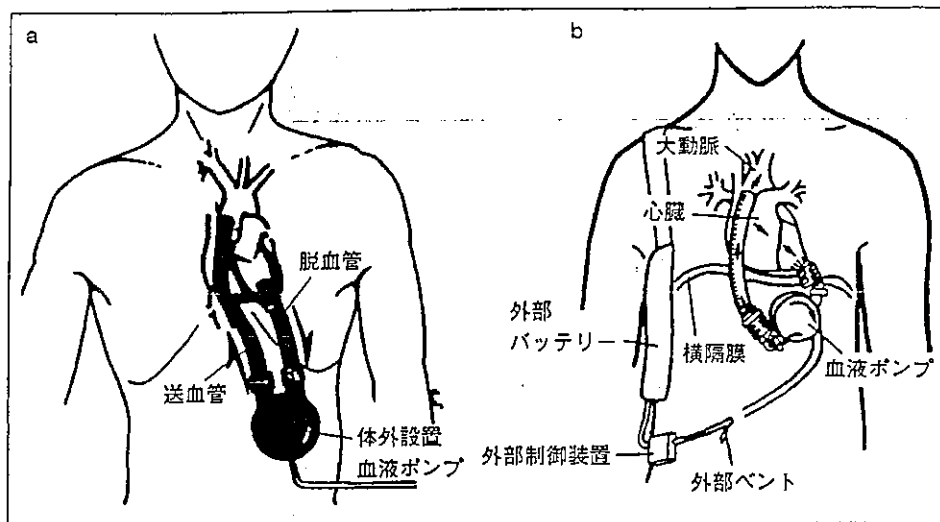


図1
VAS装着図
a: 体外設置型 (左室脱血方式)
b: 体内収納携帯型

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 (国循環型) VAS

血液ポンプは空気圧駆動ダイヤフラム型で、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IABPI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 \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)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も、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
 - ② β 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
 - ⑥ HIV（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（自分の病氣、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

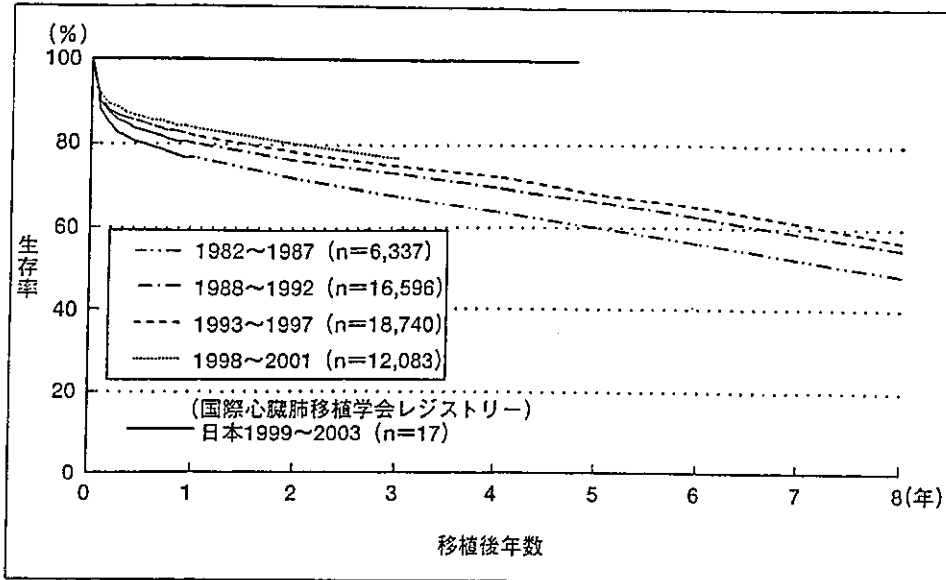


図2
心臓移植後の累積生存率
〔文献3〕より引用

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

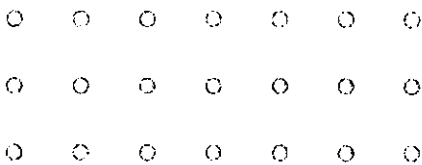
HeartMate®-VE装着患者の成績が良好であったと報告されている⁵⁾。今後LVASによるbridge to recoveryの可能性を追求するとともに、destination therapyとしてのLVASも検討課題である。

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, Mohacci 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

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> <p>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> <p>2. 適応条件</p> <p>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) 長期間またはく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</p> <p>3. 除外条件</p> <p>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</p> <p>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</p>

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、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パンピング（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 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**</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（国循環型）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、体表面積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）。

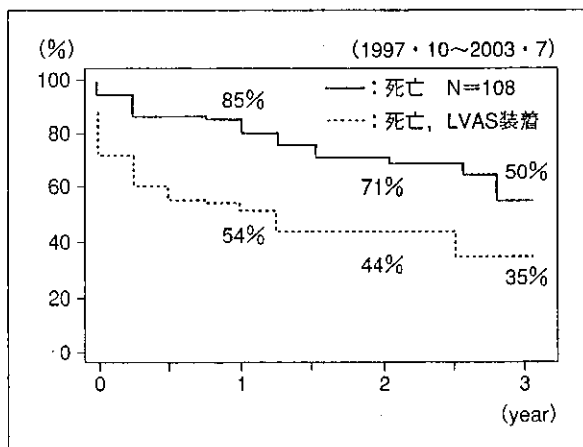


図1 国立循環器病センターにおける心臓移植適応患者のイベントフリー生存率（1997年10月から2003年7月までの検討例）

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。