

regeneration using bioscaffold acellularized by ultrahigh pressure treatment. Joint Meeting of the Tissue Engineering Society International and the European Tissue Engineering Society, ポスター. 2004年10月10～13日、ローザンヌ.

- 11) 館 義人、吉田謙一、殷 猛、山崎祥子、藤里俊哉、湊谷謙司、庭屋和夫、岸田晶夫、森反俊幸、中谷武嗣、北村惣一郎. 脱細胞化生体組織による再生型同種組織移植. 第18回日本エム・イー学会秋季大会、ポスター. 2004年11月4～6日、松山.
- 12) 藤里俊哉、吉田謙一、西岡 宏、殷 猛、山崎祥子、澤田和也、湊谷謙司、庭屋和夫、菅理晴、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 超高压処理による脱細胞化生体組織: パワーグラフト. 日本バイオマテリアルシンポジウム2004、シンポジウム. 2004年11月15～16日、つくば.
- 13) 藤里俊哉、沼田 智、湊谷謙司、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 再生医工学技術を用いた生体組織の再生. 第9回関西大学先端科学シンポジウム、招待講演. 2005年1月17～18日、吹田.
- 14) 藤里俊哉、吉田謙一、西岡 宏、山崎祥子、殷 猛、湊谷謙司、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 脱細胞化生体スキャフォールドを用いた組織再生. 第17回バイオエンジニアリング講演会. 2005年1月22～23日、名古屋.
- 15) 湊谷謙司、藤里俊哉、山崎祥子、殷 猛、吉田謙一、西岡 宏、荻野 均、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 新しい脱細胞化処理を施したブタの大動脈弁同種移植実験の検討. 第4回日本再生医療学会総会、ポスター. 2005年3月1～2日、大阪.
- 16) 殷 猛、庭屋和夫、山崎祥子、吉田謙一、西岡 宏、藤里俊哉、湊谷謙司、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 脱細胞化心臓弁による組織再生. 第3回再生心臓血管外科治療研究会、口頭. 005年2月23日、浜松.

G. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む.)
なし



図1. 移植1ヶ月後摘出時の脱細胞化ミニブタ大動脈弁

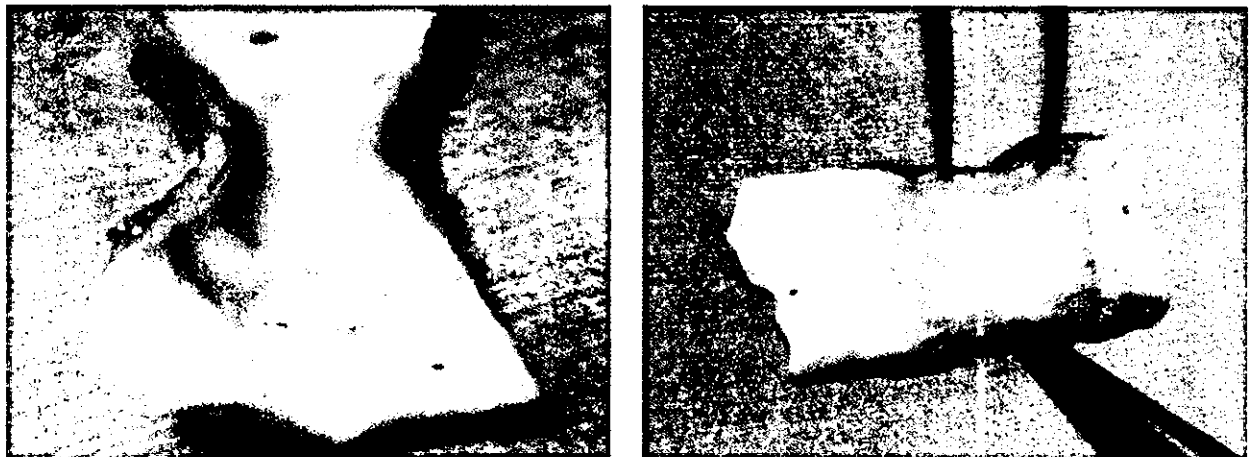


図2. 移植3ヶ月後摘出時の脱細胞化ミニブタ大動脈弁

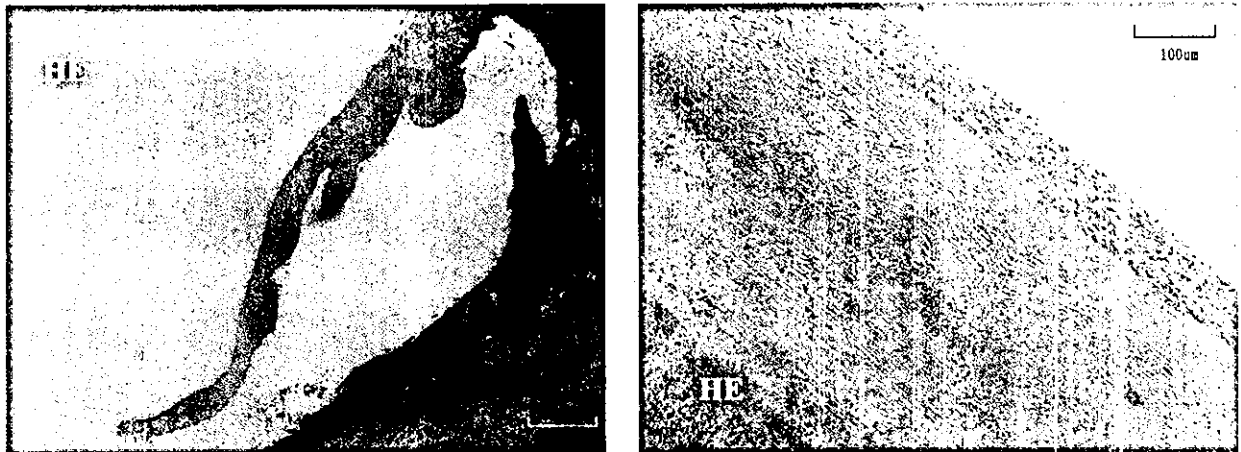


図3. 移植1ヶ月後の脱細胞化ミニブタ大動脈弁の組織像（左：弁葉部、右：導管部）

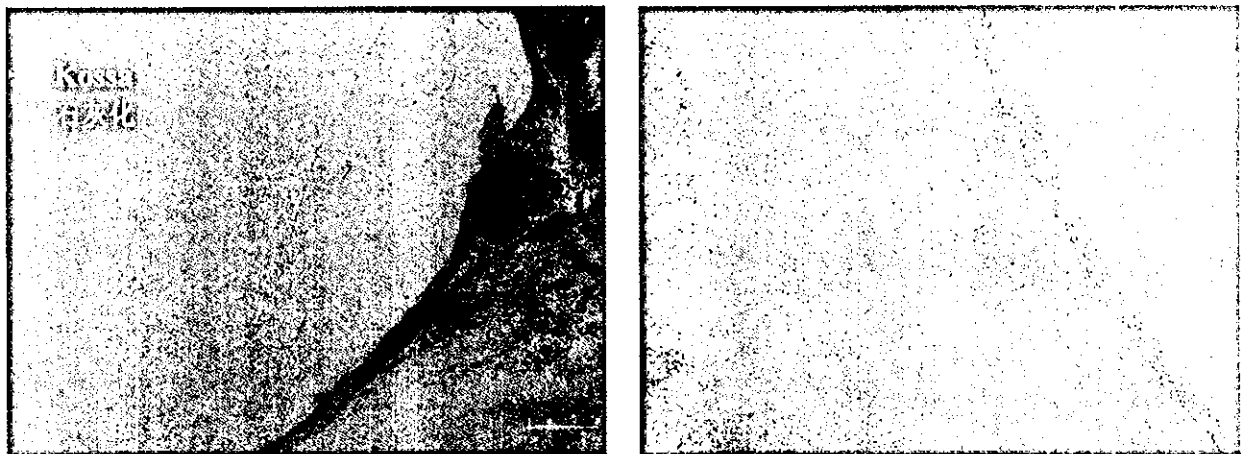


図4. 移植1ヶ月後の脱細胞化ミニブタ大動脈弁の石灰化（左：弁葉部、右：導管部）

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
分担研究報告書

臨床応用における倫理面の評価（霊長類を用いた前臨床試験）

分担研究者 北村惣一郎 国立循環器病センター総長

研究要旨 生物素材から新しい処理法によって脱細胞化した心臓弁を医療用スキャフォールドとして用いることを目的としている。脱細胞化ミニプタ組織を、臨床応用を想定したカニクイザルへの移植実験を行い、術法の確認と埋入組織の生体反応を観察した。

A. 研究目的

心臓弁膜症の治療として、我が国では年間4,000以上の異種生体弁が使用されている。しかし、BSE及びCJD問題等によって我が国のGMP基準が厳しくなったことで使用が制限される方向にある。また、異種生体弁は抗血栓性に優れているが耐久性に乏しく、患者の成長に伴ってサイズが大きくなることもない。異種組織から細胞を除去し、患者の自己細胞を組み込むことによって、高度の安全性を有しつつ、かつ小児患者への適用も可能な自己組織に匹敵する移植組織が作出できると考えられる。本研究では、ミニプタ心臓弁や血管、心膜組織からドナー由来細胞を除去することによって、高度な安全性を有した異種組織の移植技術を確立する。これまでに、脱細胞化技術の検討およびミニプタを用いた同種組織移植について検討を行ってきた。本年度は、我々が開発した、超高静水圧印加及びマイクロ波照射下洗浄による脱細胞化処理法（パワーグラフト法）の臨床応用を想定し、同程度の体重のミニプタとカニクイザルを用い、同種および異種移植実験を行い、術法の確認および同種・異種間での組織反応性や機能性について検討した。

B. 研究方法

脱細胞化処理：体重を合わせるために、小体重のクラウン系ミニプタ（3～5kg）から大動脈を採取した。ハンクス液で洗浄後、冷間等方圧加圧装置を用いた低温下超高圧印加処理によってドナー細胞を破壊し、続けて、低温マイクロ波照射

下でのPBS溶液による洗浄にて、破壊された細胞の残渣を除去した（パワーグラフト処理）。

移植実験：得られた脱細胞化血管組織を用い、同種移植ではクラウン系ミニプタ（5kg、6頭）の、異種移植ではカニクイザル（3kg、5頭）の下行大動脈に置換移植した。術後1ヶ月及び3ヶ月において移植組織を摘出し、免疫化学染色や走査型電子顕微鏡観察等によって組織学的所見を検討した。

（倫理面への配慮）

動物実験に対する動物愛護上の配慮は、「動物の保護及び管理に関する法律」（昭和48年10月1日法律第105号）及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」（昭和55年3月27日総理府告示第6号）に基づき、当該施設の動物委員会で承認された方法で行った。具体的には、上記法律及び基準に則った国立循環器病センター実験動物管理施設の指針に従い、適切な麻酔剤及び鎮痛剤を用いて動物の苦痛の軽減に努めるとともに、実験計画を綿密に練ることにより、不要な動物実験を避け必要最低限の頭数で目的を達成するよう努めた。また、研究に利用されるヒト組織は厚生労働省の指針に沿って、臨床応用に適さない場合の研究目的使用に関して「屍体からの人組織採取・保存・利用に関する取扱い基準」に従い、組織提供の際の説明（インフォームドコンセント）により文書での同意を得ることで、施設内倫理委員会から承認を得た。

C. 研究結果

同種移植実験: 術法であるが、麻酔導入、開胸法などについて、成ブタと大きな差異はなく、順調に移植が行えた。すべての実施例について、術後の回復も良好であり、小体重動物においても術法・手技に問題ないことが確認できた。実験期間終了後の観察では、置換後に移植組織の破断等による異常所見は見られなかった。血管内腔面は、移植1ヶ月後においてもほぼ内皮細胞で覆われており、3ヶ月後では完全に覆われていた。また、組織内には内腔側から平滑筋細胞及び線維芽細胞の浸潤が認められた(図1)。移植1ヶ月後では軽微な炎症反応が認められたが、3ヶ月後では消失していた。これらは成ブタを用いた場合の結果と同様であり、脱細胞化組織の高い組織適合性、組織再生能および機能性について確認できた。

異種移植実験: 同程度の体重のカニクイザルを用いて異種組織の埋入実験を行った。ミニブタの場合とは異なり、レシピエントの体格による手術手技の難しさもあり、術後の生存は5頭中1頭であった。術法の問題点としては、麻酔の導入法および手術時の侵襲をできるだけ小さくすることが上げられた。これは小児の場合よりも厳しい条件であり、臨床応用自体の困難さを示したのではないと考えている。生存した1頭も術後の回復が不良であり、3週間で失った。移植組織を摘出して観察したところ、多数の免疫細胞の浸潤が認められた(図2)。

D. 考察

これまでの研究から、超高压処理を用いた脱細胞化法によって、組織学的には完全に細胞を破壊し、内在性レトロウイルスも不活化できることが明らかとなっている。本研究では、同種および異種動物移植実験によって、術法の確認とその安全性について検討した。同種移植では、一部石灰化も見られたものの、炎症反応はほとんど見られず、安全性は高いと思われた。しかし異種移植実験では、拒絶反応と思われる多数の免疫細胞の浸潤が見られ、抗原性の残存が疑われた。原因の一つとして、細胞膜成分の残存を測定したところ、リン脂質成分が検出されたため、その除去について検討している。

E. 結論

小体重のミニブタおよび同体重のカニクイザルを用いた異種組織移植実験により、術法の確認を行った。同種では良好な結果が得られ、脱細胞化によって安全性の高い移植組織を得られる可能性が示唆された。また、異種移植における問題点を明らかにし、それらについて対策を講じることができた。

研究協力者

山崎祥子 国立循環器病センター心臓血管外科
殷 猛 国立循環器病センター臓器移植部
西岡 宏 ヒューマンサイエンス振興財団
吉田謙一 先端医療振興財団

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishida M, Tomita S, Nakatani T, Fukuhara S, Hamamoto M, Nagaya N, Ohtsu Y, Suga M, Yutani C, Yagihara T, Yamada K, Kitamura S. Bone marrow mononuclear cell transplantation had beneficial effects on doxorubicin-induced cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 436-45.
- 2) Hisashi Y, Tomita S, Nakatani T, Fukuhara S, Yutani C, Kitamura S. Granulocyte-colony stimulating factor enhanced the recruitment of bone marrow cells into the heart: Time course evaluation of phenotypic differentiation in the doxorubicin-induced cardiomyopathic model. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52: 451-5.
- 3) Hamamoto M, Tomita S, Nakatani T, Yutani C, Yamashiro S, Sueda T, Yagihara T, Kitamura S. Granulocyte-colony stimulating factor directly enhances proliferation of human troponin I-positive cells derived from idiopathic dilated cardiomyopathy through specific receptors. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23: 1430-7.
- 4) Ishida M, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Fukushima S, Kitamura S. Comparison of off-pump

- coronary artery bypass grafting in midterm results. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52 (5): 240-6.
- 5) Lee H, Tsukiya T, Homma A, Kamimura T, Takewa Y, Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y, Takeno H, Kitamura S. Observation of cavitation in a mechanical heart valve in a total artificial heart. *ASAIO J* 2004; 50: 205-10.
 - 6) Matsuura K, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Yagihara T, Kitamura S. Rationale for off-pump coronary revascularization to small branches - angiographic study of 1,283 anastomoses in 408 patients. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1530-4.
 - 7) Tagusari O, Ogino H, Kobayashi J, Bando K, Minatoya K, Sasaki H, Niwaya K, Okita Y, Ando M, Yagihara T, Kitamura S. Should the transverse aortic arch be replaced simultaneously with aortic root replacement for annuloarortic ectasia in marfan syndrome? *J Thoracic & Cardiovasc Surg* 2004; 127 (5): 1373-80.
 - 8) Tagusari O, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Nakatani T, Yagihara T, Kitamura S. Total arterial off-pump coronary artery bypass grafting for revascularization of the total coronary system: Clinical outcome and angiographic evaluation. *Ann Thorac Surg* 2004; 78 (4): 1304-11.
 - 9) 永井良三、掘 正二、三田村秀雄、高野照夫編集。細田嵯一、篠山重威、北村惣一郎監修。心臓病：診断と治療の最前線。先端医療技術研究所、東京、2004。
 - 10) 北村惣一郎。巻頭言。田中秀治、篠崎尚史編集。日本組織移植学会監修。移植コーディネーター概論。へるす出版、東京、2004。
 - 11) Fujisato T, Minatoya K, Yamazaki S, Yin M, Niwaya K, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S. Preparation and recellularization of tissue engineered bioscaffold for heart valve replacement. In Mori H, Matsuda H. ed. *Cardiovascular regeneration therapies using tissue engineering approaches*. Springer-Verlag, Tokyo. 2004; 83-94.
 - 12) Numata S, Fujisato T, Niwaya K, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Kitamura S. Immunological and histological evaluation of decellularized allograft in a pig model: Comparison with cryopreserved allograft. *J Heart Valve Dis* 2004; 13 (5): 984-90.
- 学会発表
- 1) Fujisato T, Funamoto S, Nishioka H, Kamata W, Yamahigashi N, Yoshida K, Niwaya K, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S. Vascular wall cell injection and endothelial cell seeding to tissue scaffold acellularized by cold isostatic pressing. 7th World Biomaterials Congress, 口頭、2004年5月17~21日、シドニー。
 - 2) 藤里俊哉、西岡 宏、吉田謙一、湊谷謙司、庭屋和夫、菅 理晴、中谷武嗣、北村惣一郎。生体組織の脱細胞化処理による再生型移植組織の開発。第11回日本臓器生物医学会総会、口頭。2004年5月21~22日、広島。
 - 3) 藤里俊哉、吉田謙一、西岡 宏、湊谷謙司、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎。生体組織の脱細胞化による安全な生物由来繊維素材の開発。平成16年度繊維学会年次大会、口頭。2004年6月9~11日、東京。
 - 4) 藤里俊哉、吉田謙一、西岡 宏、湊谷謙司、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎。超圧処理による安全な再生型移植組織。第7回日本組織工学会、口頭。2004年7月1~2日、東京。
 - 5) Fujisato T, Yoshida K, Nishioka H, Yamazaki S, Yin M, Minatoya K, Niwaya K, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S. Novel tissue processing for xenograft valve transplantation secure from xenogeneic rejection and unknown animal related infection: PowerGraft. *Advances in Tissue Engineering and Biology of Heart Valves*, ポスター。2004年9月15~18日、フィレンツ

- エ.
- 6) Minatoya K, Fujisato T, Yamazaki S, Yin M, Yoshida K, Nishioka H, Niwaya K, Ogino H, Ishibashi-Ueda H, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S. A tissue engineered aorta and aortic root in a porcine model: novel tissue processing of acellularization by ultrahigh pressure treatment. *Advances in Tissue Engineering and Biology of Heart Valves*, ポスター. 2004年9月15~18日、フイレンツェ.
 - 7) 吉田謙一、西岡 宏、澤田和也、藤里俊哉、湊谷謙司、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 細胞を除去した生物組織由来繊維素材による再生型組織移植. 2004年度繊維学会秋季研究発表会、ポスター. 2004年9月30~10月1日、熊本.
 - 8) 澤田和也、野木千賀子、吉田謙一、西岡 宏、殷 猛、山崎祥子、藤里俊哉、中谷武嗣、北村惣一郎. 生体組織における細胞膜リン脂質の評価. 2004年度繊維学会秋季研究発表会、口頭. 2004年9月30~10月1日、熊本.
 - 9) 藤里俊哉、吉田謙一、西岡宏、湊谷謙司、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 超高圧による脱細胞化生体組織. 第42回日本人工臓器学会大会、口頭. 2004年10月5~7日、東京.
 - 10) 藤里俊哉、吉田謙一、西岡 宏、沼田 智、湊谷謙司、庭屋和夫、菅 理晴、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 基材として脱細胞化組織を用いたハイブリッド血管・心臓弁. 第42回日本人工臓器学会大会、パネルディスカッション. 2004年10月5~7日、東京.
 - 11) 岸田晶夫、藤里俊哉、吉田謙一、西岡 宏、沼田 智、湊谷謙司、庭屋和夫、菅 理晴、中谷武嗣、北村惣一郎. 血行再建における人工臓器と再生医療. 第42回日本人工臓器学会大会. シンポジウム. 2004年10月5~7日、東京.
 - 12) Fujisato T, Minatoya K, Niwaya K, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S. Vascular tissue regeneration using bioscaffold acellularized by ultrahigh pressure treatment. *Joint Meeting of the Tissue Engineering Society International and the European Tissue Engineering Society*, ポスター. 2004年10月10~13日、ローザンヌ.
 - 13) 野木千賀子、西岡 宏、澤田和也、藤里俊哉、岸田晶夫、森反俊幸、中谷武嗣、北村惣一郎. 超高圧処理による再生型組織移植を目的とした生体組織の脱細胞化. 第18回日本エム・イー学会秋季大会、ポスター. 2004年11月4~6日、松山.
 - 14) 館 義人、吉田謙一、殷 猛、山崎祥子、藤里俊哉、湊谷謙司、庭屋和夫、岸田晶夫、森反俊幸、中谷武嗣、北村惣一郎. 脱細胞化生体組織による再生型同種組織移植. 第18回日本エム・イー学会秋季大会、ポスター. 2004年11月4~6日、松山.
 - 15) 藤里俊哉、吉田謙一、西岡 宏、殷 猛、山崎祥子、澤田和也、湊谷謙司、庭屋和夫、菅理晴、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 超高圧処理による脱細胞化生体組織: パワーグラフト. *日本バイオマテリアルシンポジウム2004*, シンポジウム. 2004年11月15~16日、つくば.
 - 16) 藤里俊哉、沼田 智、湊谷謙司、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 再生医工学技術を用いた生体組織の再生. 第9回関西大学先端科学シンポジウム、招待講演. 2005年1月17~18日、吹田.
 - 17) 藤里俊哉、吉田謙一、西岡 宏、山崎祥子、殷 猛、湊谷謙司、庭屋和夫、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 脱細胞化生体スキャフォールドを用いた組織再生. 第17回バイオエンジニアリング講演会. 2005年1月22~23日、名古屋.
 - 18) 須崎智之、森反俊幸、西岡 宏、吉田謙一、木村 剛、古藺 勉、藤里俊哉、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 心筋バイオスキャフォールドの作製と細胞播種法の開発. 第4回日本再生医療学会総会、ポスター. 2005年3月1~2日、大阪.
 - 19) 湊谷謙司、藤里俊哉、山崎祥子、殷 猛、吉田謙一、西岡 宏、荻野 均、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎. 新しい脱細胞化処理を施したブタの大動脈弁同種移植実験の検討. 第4回日本再生医療学会総会、ポスター. 2005年3月1~2日、大阪.
 - 20) 澤田和也、野木千賀子、平工香織、殷 猛、

山崎祥子、藤里俊哉、森反俊幸、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎。バイオスキャフォールド調製を目的とする脱細胞化手法の評価。第4回日本再生医療学会総会、ワークショップ。2005年3月1～2日、大阪。

- 21) 殷 猛、庭屋和夫、山崎祥子、吉田謙一、西岡 宏、藤里俊哉、湊谷謙司、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎。脱細胞化心臓弁による組織再生。第3回再生心臓血管外科治療研究会、口頭。005年2月23日、浜松。

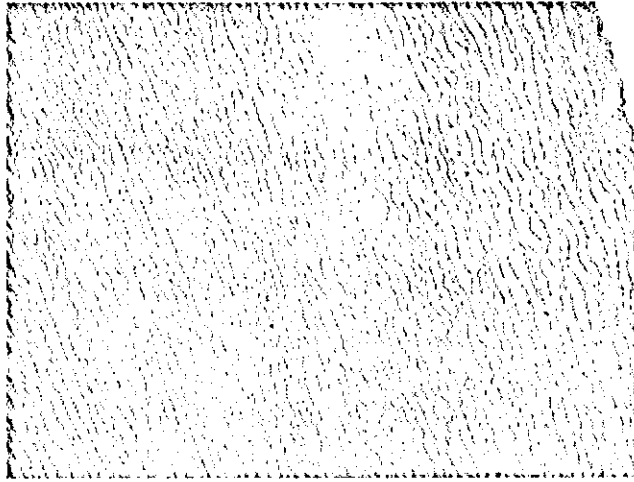


図1. 同種移植実験 (上: 移植前、下: 移植1ヶ月後)

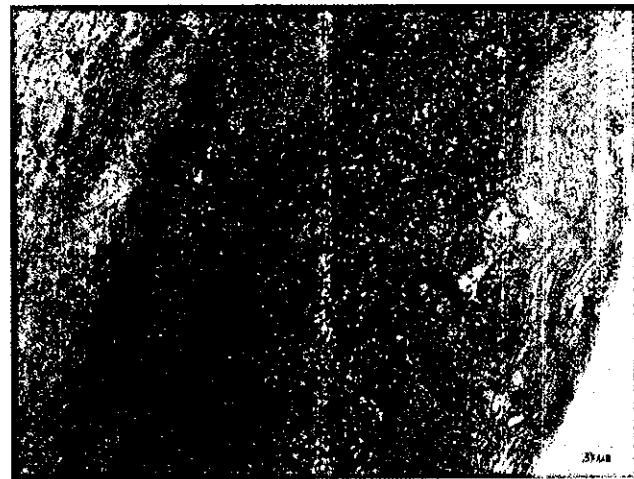


図2. 異種移植実験 (移植1ヶ月後)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中谷武嗣	人工心臓の現状と将来	赤阪隆史、吉川純一、笠貫 宏、土師一夫、別府慎太郎、松崎益徳	新・心臓病診療プラクティス 2. 心疾患の手術適応と至適時期	文光堂	東京	2004	358-90
北村惣一郎	巻頭言	田中秀治、篠崎尚史	移植コーディネーター概論	へるす出版	東京	2004	
Fujisato T, Minatoya K, Yamazaki S, Yin M, Niwaya K, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S	Preparation and recellularization of tissue engineered bioscaffold for heart valve replacement	Mori H, Matsuda H	Cardiovascular regeneration therapies using tissue engineering approaches	Springer-Verlag	Tokyo	2004	83-94

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中谷武嗣	補助循環と心臓移植	CURRENT THERAPY	22	175-80	2004
中谷武嗣	体外設置式補助人工心臓	Clinical Engineering	15	480-6	2004
中谷武嗣、工藤龍彦	人工肺・体外循環2	人工臓器	33	76-7	2004
中谷武嗣、富田伸司	骨髄幹細胞の心筋細胞への分化	生体の科学	55	334-7	2004
中谷武嗣	ここまで進んだ補助人工心臓	NHKきょうの健康	197	102-4	2004
中谷武嗣、花谷彰久	補助人工心臓、心臓移植時のBrain attack	Cardiovascular Med-Surg	6	499-502	2004
Ishida M, Tomita S, Nakatani T, Fukuhara S, Hamamoto M, Nagaya N, Ohtsu Y, Suga M, Yutani C, Yagihara T, Yamada K, Kitamura S	Bone marrow mononuclear cell transplantation had beneficial effects on doxorubicin-induced cardiomyopathy	J Heart Lung Transplant	23	436-45	2004
Hisashi Y, Tomita S, Nakatani T, Fukuhara S, Yutani C, Kitamura S	Granulocyte-colony stimulating factor enhanced the recruitment of bone marrow cells into the heart: Time course evaluation of phenotypic differentiation in the doxorubicin-induced cardiomyopathic model	Jpn J Thorac Cardiovasc Surg	52	451-5	2004
Hamamoto M, Tomita S, Nakatani T, Yutani C, Yamashiro S, Sueda T, Yagihara T, Kitamura S	Granulocyte-colony stimulating factor directly enhances proliferation of human troponin I-positive cells derived from idiopathic dilated cardiomyopathy through specific receptors	J Heart Lung Transplant	23	1430-7	2004

Ishida M, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Fukushima S, Kitamura S	Comparison of off-pump coronary artery bypass grafting in midterm results	Jpn J Thorac Cardiovasc Surg	52 (5)	240-6	2004
Lee H, Tsukiya T, Homma A, Kamimura T, Takewa Y, Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y, Takeno H, Kitamura S	Observation of cavitation in a mechanical heart valve in a total artificial heart	ASAIO J	50	205-10	2004
Matsuura K, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Yagihara T, Kitamura S	Rationale for off-pump coronary revascularization to small branches - angiographic study of 1,283 anastomoses in 408 patients	Ann Thorac Surg	77	1530-4	2004
Tagusari O, Ogino H, Kobayashi J, Bando K, Minatoya K, Sasaki H, Niwaya K, Okita Y, Ando M, Yagihara T, Kitamura S	Should the transverse aortic arch be replaced simultaneously with aortic root replacement for annuloarortic ectasia in marfan syndrome?	J Thoracic & Cardiovasc Surg	127 (5)	1373-80	2004
Tagusari O, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Nakatani T, Yagihara T, Kitamura S	Total arterial off-pump coronary artery bypass grafting for revascularization of the total coronary system: Clinical outcome and angiographic evaluation	Ann Thorac Surg	78 (4)	1304-11	2004
Kimura T, Okuno A, Miyazaki K, Furuzono T, Ohya Y, Ouchi T, Mutsuo S, Yoshizawa H, Kitamura Y, Fujisato T, Kishida A	Novel PVA-DNA nanoparticle prepared by ultra high pressure technology for gene delivery	Mater Sci Eng C	24	797-801	2004
Numata S, Fujisato T, Niwaya K, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Kitamura S	Immunological and histological evaluation of decellularized allograft in a pig model: Comparison with cryopreserved allograft	J Heart Valve Dis	13 (5)	984-90	2004

新聞報道等

論文タイトル名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
ブタ大動脈弁の脱細胞化に成功 ヒトへの異種移植に前進	日経バイオビジネス	日本経済新聞社	東京	2004年8月	21
心臓弁・血管再生 動物の組織活用	日本経済新聞	日本経済新聞社	東京	2004年11月22日	19
創造主義宣言 超テク国への道	日経産業新聞	日本経済新聞社	東京	2004年12月28日	1

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

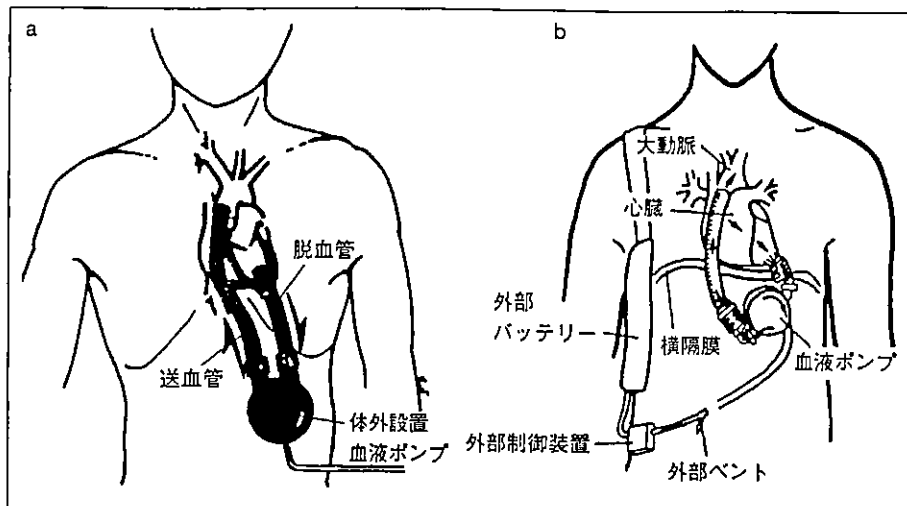


図1
VAS装着図
a: 体外設置型 (左室脱血方式)
b: 体内収納携帯型

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

*: 進行する腎機能障害の指標

BUN \geq 40mg/dLおよび/あるいはクレアチニン \geq 2mg/dL
1時間排尿 \leq 0.5mL/kg(利尿剤の使用下)

** : 進行する肝機能障害の指標

総ビリルビン \geq 2.0mg/dLおよび/あるいはSGOT \geq 200IU/L

慮する。また、心臓移植の適応についても検討のうえ決定する必要がある。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⁾

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

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

1. 適応となる疾患

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

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

2. 適応条件

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

3. 除外条件

1) 絶対的除外条件

- ①肝臓、腎臓の不可逆的機能障害
- ②活動性感染症（サイトメガロウイルス感染症を含む）
- ③肺高血圧症（肺血管抵抗が血管拡張薬を使用しても6 wood単位以上）
- ④薬物依存症（アルコール性心筋疾患を含む）
- ⑤悪性腫瘍
- ⑥HIV（human immunodeficiency virus）抗体陽性

2) 相対的除外条件

- ①腎機能障害、肝機能障害
- ②活動性消化性潰瘍
- ③インスリン依存性糖尿病
- ④精神神経症（自分の病気、病態に対する不安を取り除く努力をしても、な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

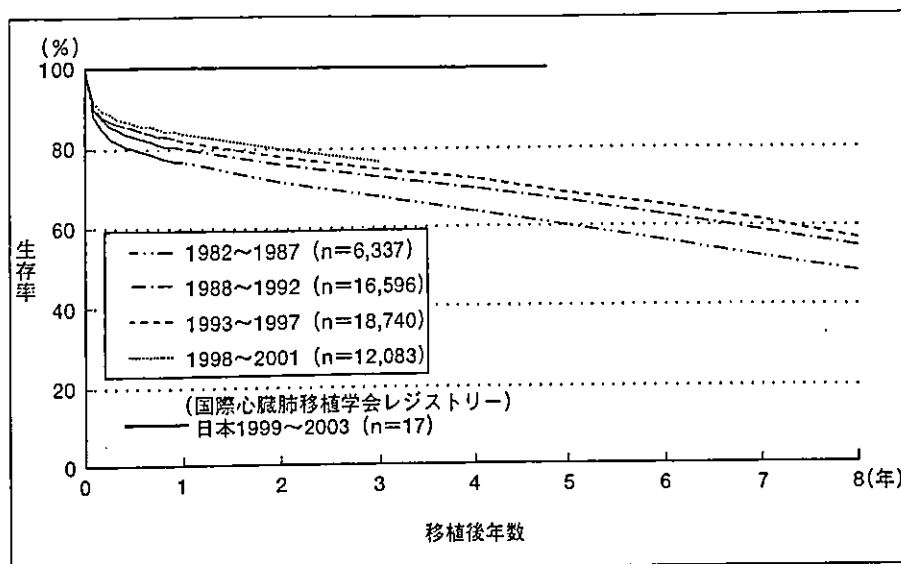


図2 心臓移植後の累積生存率 (文献3)より引用)

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, 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, 北村惣一郎: 日本の心臓移植の現状. 移植 38 : 253~257, 2003
- 5) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al : Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med 345 : 1435~1443, 2001

新・心臓病診療

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

プラクティス

心疾患の手術適応と 2 至適時期



編者 ▶ 赤阪隆史・吉川純一



責任編集 ▶

吉川純一 [大阪市立大学]

笠貫 宏 [東京女子医科大学]

土師一夫 [大阪市立総合医療センター]

別府慎太郎 [大阪大学]

松崎益徳 [山口大学]

文光堂

Topics

人工心臓の現状と将来

はじめに

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

臨床応用されているLVAS

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

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

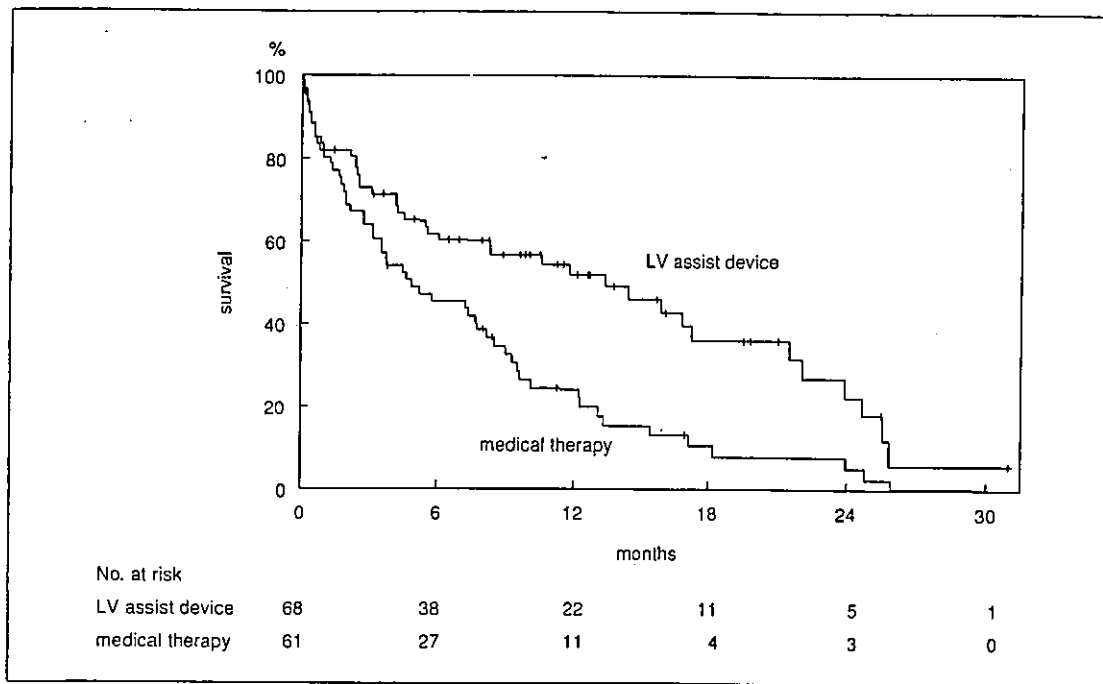
[表1] 各種人工心臓

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

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

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

0: 施行中.



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