

ヤップジャンクションを形成するか否かによって判定するものである。遺伝子およびタンパク質を用いるこれらの新しい方法が、生体内での適合性とどのように相関しているかはこれからの研究の積み重ねが必要である。そのためには、ゲノム、プロテオソーム解析の進展による情報を常に参照し、また動物を用いた適切な評価系を構築する努力が必要である。非毒性が最低の必要条件であった医用材料について「生体適合性」がそれに加わる日が遠からず来ると考えられる。我が国の医用材料・バイオマテリアルを国際的に通用するものにするために不断の努力が必要である。

参考文献

- 1) 筏 義人：バイオマテリアル—人工臓器へのアプローチ，日刊工業新聞社，(1988)
- 2) 筏 義人：医用高分子材料，共立出版，(1989)
- 3) D. F. Williams ed., *Fundamental Aspects of Biocompatibility* (Vols. I, II), CRC Press, Boca Raton (1981)
- 4) D. F. Williams, (1987), *Definitions in Biomaterials*, Elsevier, Amsterdam.
- 5) J. H. Boss, (2000) *Biomaterials and Bioengineering Handbook*, D. L. Weiss (Ed.) Marcel Dekker, Inc., New York.
- 6) *Guidelines for Basic Biological Tests of A Medical Materials and Devices*. Unofficial translation of Japanese guideline. ISBN 4-8408-0392-7.
- 7) <http://www.iso.ch/iso/en/ISOOnline.frontpage>,
<http://www.device-link.com/mpb/archive/97/05/001.html>
- 8) K. Mullis and F. Fallona : *Methods in Enzymology*, Academic Press, (1987) p.155
- 9) D. A. Rappolee, C. A. Brenner, R. Schultz, D. Mark and Z. Werb, *Science*, **241**, 1823 (1988)
- 10) 石川冬木：実験医学, **8**, 1117 (1990)
- 11) 船渡忠男, 刀祢毅, 宮地勇夫, 石森章, *臨床病理*, **41**, 197 (1993)
- 12) A. Kishida, S. Kato, K. Ohmura, K. Sugimura and M. Akashi, *Biomaterials*, **17**, 1301 (1996)
- 13) S. Kato, T. Akagi, A. Kishida, K. Sugimura and M. Akashi, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.*, **8**, 809 (1997).
- 14) S. Kato, T. Akagi, A. Kishida, K. Sugimura and M. Akashi, *Biomaterials*, **19**, 821 (1998)
- 15) A. Kishida, T. Serizawa, K. Sugimura and M. Akashi, *Chem. Lett.*, 1267 (1999).
- 16) S. Kato, T. Akagi, K. Sugimura, A. Kishida and M. Akashi, *Biomaterials*, **21**, 521 (2000).
- 17) S. Kato, A. Kishida, M. Akashi, I. Maruyama, *J. Biomater. Sci., Polym. Chem. Edn.*, **11**, 333 (2000).
- 18) N. Yui, K. Suzuki, T. Okano, Y. Sakurai, C. Ishikawa, K. Fujimoto, and H. Kawaguchi, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.*, **7**, 253 (1995)
- 19) A. Kishida, T. Matsuyama, I. Kitajima, I. Maruyama, M. Akashi, *Biomaterials*, **22**, 541 (2001).
- 20) R. Nakaoka, T. Tsuchiya, K. Kato, Y. Ikada, A. Nakamura, *J. Biomed. Mater. Res.*, **35**, 391 (1997).
- 21) T. Tsuchiya, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.*, **11**, 947 (2000).

再生医療のための脱細胞化生物組織 (バイオスキャフォールド)

Biological Scaffolds for a Novel Tissue Engineering Technology

岸田 晶夫

Akio KISHIDA

Abstract

Tissue engineered grafts based on polymeric or acellular xenogenic matrices have been widely studied to have more durability with growth potential and less immunogenicity than the current bioprotheses. Whereas they have still several problems to be solved such as degradation control of biodegradable polymeric scaffolds and transfer of unknown animal related infectious diseases. Porcine heart valves were excised and treated by cold isostatic pressure of 10,000 atm at 4°C for decellularization. They were then washed with PBS under microwave irradiation and subjected to histological and biomechanical studies. Our novel tissue processing of decellularization by ultrahigh pressure treatment for the safe valve transplantation was reported. Porcine cells and PERVs were removed completely in a short period by the CIP of 10K atm (980 MPa) followed by washing under microwave irradiation (*PowerGraft*) without changing the biomechanical property. There were no significant changes in biomechanical properties of the breaking strength and elastic modulus of the leaflets treated. From the *in vitro* incubation test, the tissue was disinfected when the pressing was applied to the valves contaminated by normal bacteria floras. This processing may provide more durable and safe bioscaffold for the tissue transplantation.

Key Words : Biological Tissue Scaffold, Decellularization, Tissue Engineering

1. はじめに

絶対的なドナー不足である脳死臓器移植、再生医療に用いる足場材料、あるいは既存の人工臓器・医用材料の欠点を克服するため、新しい生体材料の必要性が高まっている。このうち、現在でも必要性の高い心臓弁、小口径血管、気管、食道などの比較的単純な組織構成の臓器の再生のための足場材料は、生体内分解吸収性の合成材料が用いられている。しかし、既存の材料は加工が困難で、物性が生体のものとは大きく異なる。これらを解決するために、我々は新しい処理法による脱細胞化生物組織および生物素材の積極的な応用を試みている。ここでは、優れた力学特性を有する生物由来組織の高機能化を実現するための、我々が開発した新しい加工法である超高压処理を用いた脱細胞化について紹介する。この方法により、複雑な構造でも造形する必要がなく、あるいは生体と同等の力学特性を有する再生医療用素材を、特別

な化学薬品を用いることなく高機能化することができ、この方法によって得られた脱細胞化生体組織は、新規な再生医療用素材として広範な応用が期待できるが、特に開発が望まれている循環器系再生医療の目標である、心臓弁および血管について解説する。

2. 既存技術との関連

我々は2000年から、脱細胞化した生体弁に患者自身の細胞を組み込むテーラーメイド心臓弁の開発を開始した。生物組織を選んだのは、以前から凍結保存同種弁の臨床使用に取り組んできたことと、心臓弁の複雑な形状を人工材料で造形することが容易でないこと、及び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と考えたためである。免疫反応の要因を除去しドナー由来細胞を除去し、コラーゲン線維や弾性線維などの構造マトリックスからなる脱細胞化スキャフォールドに患者の自己細胞を組み込むことで、生体適合性を高めるとともに、自己修復性や成長性を有する代用弁が創製できると期待できる(図1)。このためには、完全な脱細胞化処理法の開発、及び脱細胞化スキャフォールドへの患者細胞の組込法の開発が重要である。

3. 脱細胞化処理

国内外の脱細胞化組織を研究しているほとんどのグループは界面活性剤やタンパク分解酵素等の薬液処理によって細胞を除去している。我々も当初、Triton X-100溶液による界面活性剤浸漬処理を検討した。その結果、厚さ数百 μm の弁葉内においては処理6時間後には細胞核は染色されなくなったが、弁葉基部の組織内細胞の核は処理24時間後でも表面から1mm以上の組織深部では染

色されており、界面活性剤溶液の組織内浸透性が悪いためであると考えられた（図2中）。また、細胞毒性を示すTriton X-100を洗浄除去するために数週間以上の時間を要し、その間における生体力学特性の変化や汚染の危険性についても注意が必要であった。そこで我々は、より完全な細胞除去法について検討し、液体を圧力媒体として等方圧力を加える冷間等方圧加圧法による超高压圧加処理法を開発した。多くのタンパク質や酵素は300MPa程度の高圧処理によって変性するとともに、酵

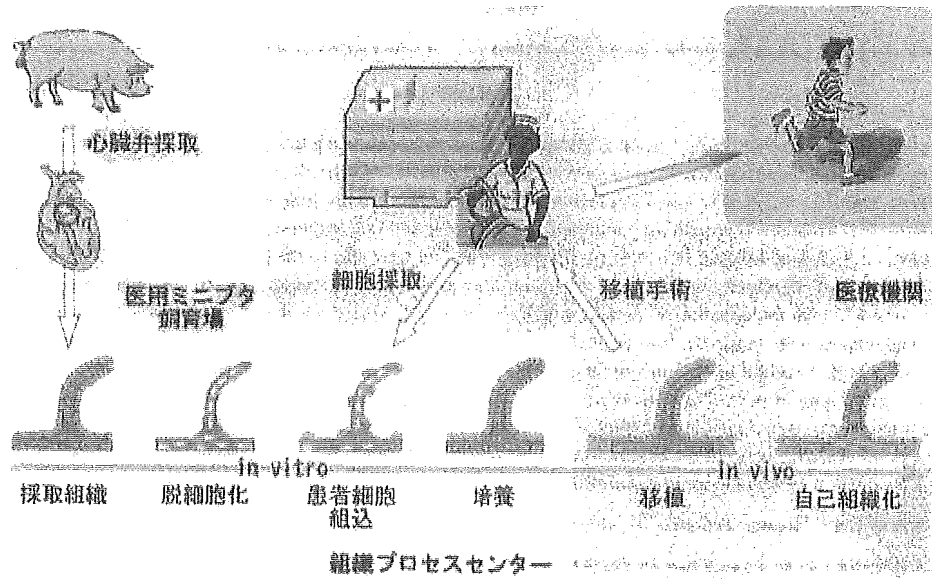


図1 生物組織スキファールドを用いたテララメード心臓弁

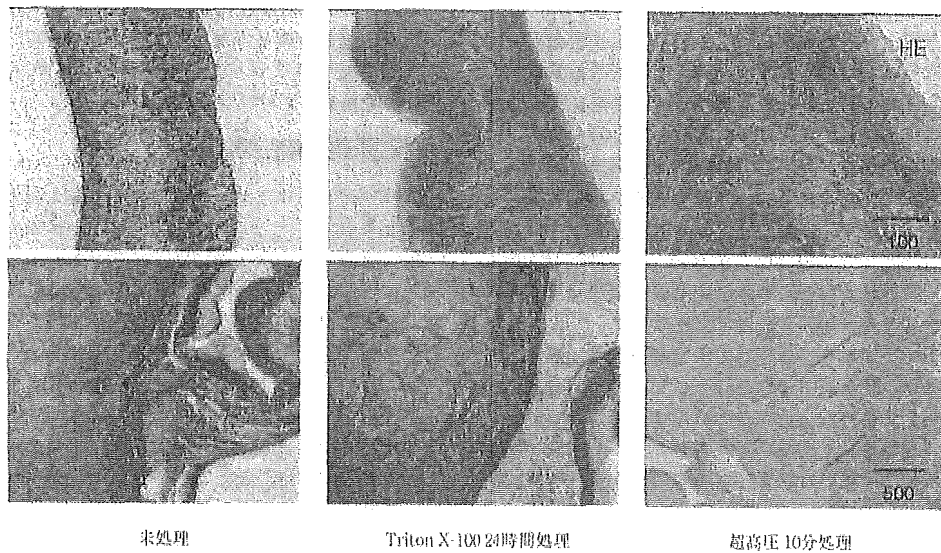


図2 脱細胞化処理された心臓弁の組織断面（上：弁葉、下：弁基部）

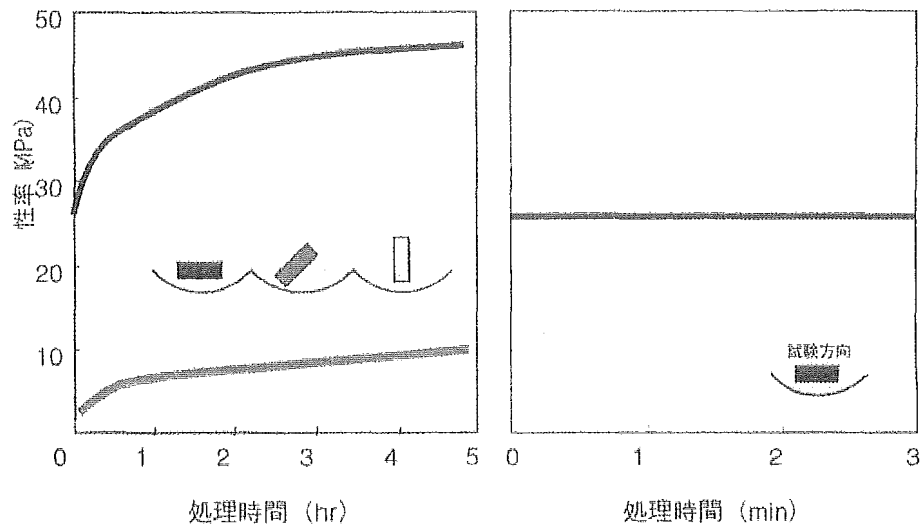


図3 脱細胞化処理された心臓弁葉の生体力学特性 (左: Triton X-100, 右: 超高压)

母や芽胞をもたない細菌は500MPaの処理で細胞膜が破壊され、殺菌される。また、HIV等のエンベロープを持つウイルスは600MPaの処理では完全に不活化される(文献7)。清潔下にて摘出したミニブタ心臓より肺動脈弁を採取し、低温下にて980MPa(10,000気圧)の超高压印加処理(4℃, 10分間)を行い、続いて洗浄処理したところ、組織深部まで完全に細胞を除去することができた(図2右)、EVG染色したところ、超高压処理後においても弁葉内のコラーゲン線維やエラスチン線維が保存されていることが認められた。また、常在菌にてあらかじめ感染させた試料を脱細胞化処理したところ、界面活性剤処理では感染が除去できなかったが、超高压処理では脱細胞化に加えて滅菌効果も併せ持つことが確認された。力学特性を検討したところ、界面活性剤浸漬処理では、処理時間に伴って強度、弾性率とも増加する傾向を示したが、超高压処理では力学特性への影響が見られなかった(図3)。

移植組織のドナーとしては遺伝系統が明確であり、遺伝子変異が少ないと考えられるミニブタを想定している。このミニブタは遺伝的にPERVウイルスに感染しており(ゲノムに組み込まれている)、その安全性については、養豚作業者にこれまで感染例がないことなどから問題ないと考えられているが、感染性の可能性を最小限にするための方策が望まれている。異種臓器移植などを旨として開発されている遺伝子改変ブタの組織を用いる方法があるが、ここでは脱細胞化に際してPERVウイルスおよびそのゲノムの除去について検討した。遺伝子改変ブタが作出できた際には、その組織を用いることによって二重の安全性が確保できることが期待できる。PERVウイルスの除去については、一般に超高压処理がエンベロープ型ウイルスに対して7000気圧以上で不活化が可能であることが報告されており、その効果が期待で

きる。ここではゲノムに組み込まれているPERVウイルス配列の残存によって、組織再生後に宿主細胞(ヒト細胞)が遺伝子変異を誘発しないようにするために、DNA成分の除去とゲノム配列の残存について検討した。

脱細胞化処理後に洗浄した場合の洗浄期間と残存DNA量の関係を検討した。DNAは組織を細切し、溶媒抽出法にて抽出した。その結果、DNA量は洗浄の進行とともに減少していることが分かった。約1週間で洗浄効果は低くなるが、漸次減少している。残存しているDNAについて、PERV配列を対象としたプライマーを用いてPCR反応を行った。その結果、未処理の組織からはPERV配列が検出できるが、脱細胞化処理後の組織からはその配列が検出できないことが明らかになった。これは増幅回数を増加させても同じであった。これにより、残存DNAはわずかながら残っているもののPERV配列はなく、それらはゲノムDNAの断片であると考えられる。

4. 移植実験

In vitroにて作成したテラーメード心臓弁を臨床研究に供する前段階として、ミニブタを用いた大動物実験を行った。Triton X-100にて脱細胞化し、レシピエントのミニブタ自己内皮細胞を播種した脱細胞化同種肺動脈弁を用い、右心バイパス下にて肺動脈弁置換手術を行った。術後1ヶ月及び3ヶ月において、心エコーと圧測定による血行動態の測定後、移植弁組織を摘出して組織学的所見を検討した。さらに、これらの結果を細胞未播種の脱細胞化同種弁移植群及び凍結保存同種弁移植群と比較した。レシピエントの自己細胞を播種した脱細胞化同種弁では、血行動態並びに肉眼的所見から、術後1ヶ月においても良好な弁機能を示していた。術後1ヶ月において、移植された脱細胞化肺動脈弁組織の内腔面が一層の細胞層によって覆われるとともに、一部組織内への細胞浸潤

が認められた。さらに術後3ヶ月においては、弁室内を含む移植組織の大部分への細胞の浸潤が認められた。浸潤した細胞を免疫染色によって検討したところ、表面層は血管内皮細胞によって覆われ、組織内は平滑筋細胞と線維芽細胞とからなることが確認された。これに対して、未播種の脱細胞化同種肺動脈弁では、内腔表面上に血管内皮細胞の進展は認められたものの、組織内部への細胞浸潤はほとんど認められなかった。また、脱細胞化処理及び細胞播種を行わない凍結保存同種弁では、脱細胞化同種弁に比較して炎症細胞の浸潤が顕著であった。

5. 将来展望

まだ長期間に渡って満足できる性能を発揮する人工臓器や組織は開発されておらず、また、患者の成長に伴って人工臓器に成長性を与えることはほとんど不可能である。一方、ブタやウシ等の生物由来の医療用素材も古くから使用されてきたが、最近のBSE及びCJD問題を契機として、使用が制限あるいは禁止されつつある。生物組織スキュフォールドではドナー由来の抗原性を減弱する必要があり、かつ動物由来の場合は未知の感染性やレトロウイルス等の除去が必須である。超高压処理による脱細胞化ではウイルスも不活化できることから、極めて高い安全性が確保できると考えている。細胞ソースをどこに求めるのかも検討すべき課題であるが、患者の負担を軽減するためには、骨髄細胞あるいは末梢血幹細胞等の利用が有効であろう。さらに臨床応用に際しては、GMP基準に適合した細胞プロセッシング設備の設置も必要である。生物組織の提供動物としての安全な医用ミニブタ育種、並びに採取から移植後までを追跡するトレーサビリティ確保を含め、テララーモード型移植システムを確立して早期の臨床応用を目指したいと考えている。既にいくつかの研究グループは臨床研究を始めつつある。いずれ再生型心臓弁が機械弁や異種生体弁に取って代わる日も近いであろう。

謝辞

共同研究者の国立循環器病センター研究所再生医療部 藤里俊哉室長、心臓血管外科沼田 智医師、庭屋和夫医師、湊谷謙司医師、臓器移植部中谷武嗣部長、及び北村 悠一郎総長に感謝します。また、研究の一部は、厚生労働

科学費ヒトゲノム・再生医療等研究事業、循環器病研究委託費事業、科学技術振興調整費、ヒューマンサイエンス総合研究事業及び日本学術振興会科学研究費補助金の補助を受けて行われました。

文献

- 1) 日本人工臓器学会レジストリー委員会. 人工臓器のレジストリー2000. 人工臓器 2001; 30(suppl).
- 2) Shinoka T, Ma PX, Shum-Tim D, Breuer CK, Cusack RA, Zund G, Langer R, Vacanti JP, Mayer JE Jr. Tissue-engineered heart valves: Autologous valve leaflet replacement study in a lamb model. *Circulation* 1996 Nov 1;99(9 Suppl):II164-8.
- 3) Elkins RC, Goldstein S, Hewitt CW, Walsh SP, Dawson PE, Ollerenshaw JD, Black KS, Clarke DR, O'Brien MF. Recellularization of heart valve grafts by a process of adaptive remodeling. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001 Oct;13(4 Suppl 1):87-92.
- 4) Teebken OE, Puschmann C, Aper T, Haverich A, Mertsching H. Tissue-engineered bioprosthetic venous valve: a long-term study in sheep. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003 Apr;25(4):305-12.
- 5) Korossis SA, Fisher J, Ingham E. Cardiac valve replacement: a bioengineering approach. *Biomed Mater Eng* 2000;10(2):83-124.
- 6) Dohmen PM, Lembcke A, Hotz H, Kivelitz D, Konertz WF. Ross operation with a tissue-engineered heart valve. *Ann Thorac Surg*. 2002 Nov;74(5):1438-42.
- 7) 鈴木敏士, 林 力丸編. 高圧生物学と高圧技術. 1997; さんえい出版 京都.
- 8) Zehinger J, Landeen LK, Alexander HG, Kidd ID, Sibanda B. Development and characterization of tissue-engineered aortic valves. *Tissue Eng* 2001 Feb;7(1):9-22.
- 9) Laube HR, Matthaus M. A new semi-automatic endothelial cell seeding technique for biological prosthetic heart valves. *Int J Artif Organs*. 2001 Apr;24(4):243-6.

心筋再生

Cardiomyogenesis and myocardial angiogenesis

特集

中谷 武嗣 永谷 憲歳* 富田 伸司**
NAKATANI Takeshi NAGAYA Noritoshi TOMITA Shinji

再生医学—クローン・幹細胞から医療へ—

Key words 細胞移植 骨髄単核球細胞 間葉系幹細胞 血管新生 環境因子

各種治療法の限界を越えた重症心不全に対し、確実な治療効果が期待できる治療手段は心臓移植である。国際レジストリーではこれまでに6.6万例以上実施され、1年生存率は82%である。わが国においても、臓器移植法施行後22例に施行され、生存率は100%で最長5年を越え、社会復帰率は70%以上と良好な成績を示している。しかし、心臓移植を必要とする症例数に対し、移植施行数が少なく、待機期間が長期に及んでいる。このため、補助人工心臓(VAS)装着数が増加し、補助期間も延長し、長期間の入院が必要となっている。

重症心不全に対する新たな治療法として、自己の広背筋を心臓周囲に巻き付け電気的トレーニングにより骨格筋の心筋化を計り心補助を行う心筋形成術が開発され、臨床応用もなされた¹⁾。しかし、大きな手術侵襲にもかかわらず心補助効果を得るのに時間がかかり、またその補助効果も限られているため、施行されなくなった。しかし、心筋形成術を研究していたChiuらのグループは、骨格筋細胞を直接心筋へ移植する新たな心補助手段の検討を行い、その後、心臓への細胞移植の研究が本格的に行われるようになった²⁾。その後、用いる細胞源について各種の研究がなされてきた。しかし、非自己の細胞を用いる場合には拒絶反応への対応が必要であり、倫理的な問題がある。これらの問題を回避し得るものとして自己細胞を用いる方法が検討され、その採取が臨床的に広く行われている骨髄細胞が注目されている。本稿では、骨髄細胞による心筋再生を中心に述べる。

国立循環器病センター臓器移植部 部長、*同、再生医療部 室長 **オークランドシティー病院心臓血管外科

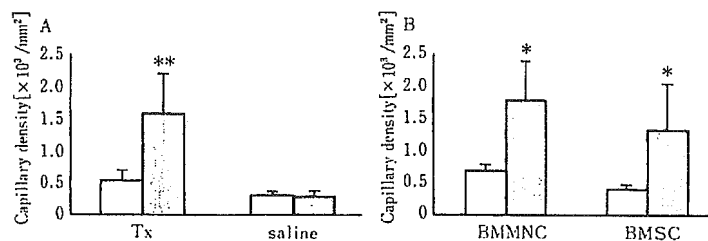


図1 梗塞作成非移植部(白柱)と梗塞作成移植部(黒柱)における capillary density
梗塞作成移植部は梗塞作成非移植部よりCDが有意に高かった。しかし、mononuclear cell (BMMNC)と stromal cell (BMSC)では差を認めなかった。
(文献7より)

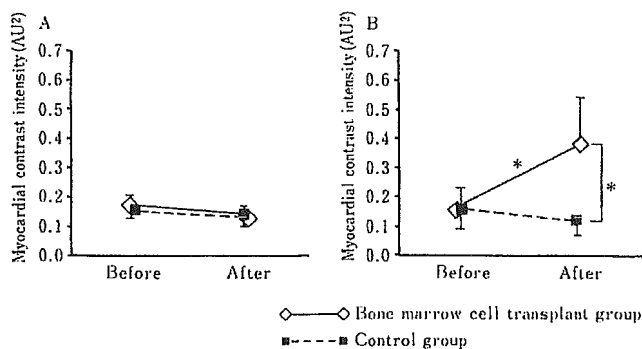


図2 移植前後における myocardial contrast intensity の変化
実線：移植群 (BMMNC および BMSC)、破線：非移植群
A：梗塞作成非移植部、B：梗塞作成移植部
Bにおいて移植群で有意に MCI の増加を認めた。
(文献7より)

I. 骨髄単核球細胞(MNC)による心筋 および血管組織の再生

骨髄細胞は、造血幹細胞が多数をしめているが、間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cell: MSC) が存在し、骨、軟骨、脂肪細胞へ分化誘導が可能である。また、1997年に Asahara らは、末梢血に骨髄由来の血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cells: EPC) が存在し、この EPC が虚血心筋での脈管新生 (vasculogenesis) や血管新生 (angiogenesis) に貢献していると報告した³⁾。さらに、Shintani らは、骨髄単核球細胞 (bone marrow mononuclear cell: BMMNC) が虚血肢での血管新生をもたらすことを報告した⁴⁾。この BMMNC

を用いた血管再生療法は、わが国において臨床応用が行われ、その安全性と有効性ととも、骨髄細胞からのサイトカインが血管新生に大きな役割を果たしていると考えられることが報告されている⁵⁾。さらに、虚血心筋に対しても外科的に注入する方法が試みられている⁶⁾。

しかし、この骨髄単核球細胞移植における血管新生効果の評価が困難であり、問題であった。そこで、われわれは、心筋コントラストエコー法を用いる方法をブタ心筋梗塞モデルに対する骨髄細胞移植により検討した⁷⁾。NIHS ブタの左前下降枝を結紮し、心筋梗塞を作成した。1ヵ月後、骨髄細胞を梗塞部へ直接注入し、myocardial contrast intensity (MCI) を測定した。また、移植1ヵ月後に犠牲死させ、組織学的に毛細血管密度

(capillary density (CD) を測定した。その結果、MCI と CD の間に正の相関を認め、多くの毛細管の直径は10 μ m 以下であった。さらに移植梗塞部の MCI と CD は、非移植梗塞部のものよりも有意に増加した(図1, 図2)。したがって、骨髄細胞移植により、心筋梗塞部位での血流は改善し、この血流改善効果はコントラストエコーにより非侵襲的にベッドサイドでの評価を行い得ることが示された。

これまでに述べた血管再生に加え、1999年には骨髄細胞に5-azacytidine 処理を行うことにより、心筋細胞が分化誘導されることが1999年に報告された⁸⁾⁹⁾。

この心筋への分化において環境因子(cardiac milieu)の重要性が指摘されていた¹⁰⁾¹¹⁾が、その詳細は不明であった。そこで環境因子のひとつとしての細胞同士の直接接触について検討を行った¹²⁾。ホスト心筋(CM)としてラット新生児心筋細胞を、移植細胞としてGFP 遺伝子組み換えマウス由来骨髄細胞(GFP-BMC)を各々用い、共培養実験系を作成した。隔壁をGFP-BMC と CM との間においた double chamber 培養では、GFP-BMC に特に変化を認めなかった。これに対し、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。また、免疫組織染色では、1日後からmyosin heavy chain-slow が、2日後からコネキシン43 と心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)が、4日後からはトロポニンI が各々経時的に発現し漸増した。5日後にはmyosin heavy chain-slow 陽性細胞は約2.5%になった。この結果、骨髄細胞の心筋への分化において、ホストの心筋細胞との直接接触が重要な役割を果たしていることが判明した。

この共培養における問題点として、2002年に細胞融合(cell fusion)が報告された¹³⁾。この報告では、ES細胞とGFPマウス由来骨髄細胞との共培養において、GFPを発現した細胞が分化増殖するように見えるが、その細胞の核内にはES細胞

由来のDNAも含んでいたとしている。しかし、細胞融合の割合が低く、十分には解明されていない。また、前述のわれわれの実験では経時的に心筋細胞の特性を獲得しており、融合のみとは考えられない。今後さらに検討が必要である。

骨髄細胞の心筋への分化は確認されているが、心臓移植対象者の多数をしめる拡張型心筋症に対して、骨髄細胞による心筋再生療法が有効であるかの研究は少ない。そこで、ラットにおけるドキシソルピシン投与不全心に対して骨髄単核球移植を行い、心機能改善効果を検討した¹⁴⁾。ラットドキシソルピシン不全心モデルを用い、骨髄単核球移植群、生理食塩水注入群、sham手術群を作成し、移植4週間後に心エコー・Langendorff灌流装置にて心機能を測定し、さらに心重量・腹水量測定を行った。その結果、骨髄単核球移植群は、心エコーにおいて心筋壁厚が有意に維持され、心筋壁厚/内腔比は高値であった。さらに、Langendorff灌流装置による検討においても、他群に比し Developed pressure が有意に高値(図3)で、end-diastolic pressure が低値であった。さらに、心重量においても有意に大きく(図4)、腹水量は有意に少量であった。したがって、ラットドキシソルピシン心筋症モデルに対して骨髄単核球移植は有用であり、臨床応用への可能性が示された。

これまで外因性の細胞移植が検討されてきたが、2001年にOlicらは、マウス急性心筋梗塞モデルに対し、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)と幹細胞因子(SCF)を投与したところ、心機能の改善、生存率の改善を得られたと報告し、G-CSF と SCF による幹細胞の賦活化を示した¹⁵⁾。しかし、再生された心筋がホストの心筋由来か骨髄由来かについては不明であった。そこで、われわれは、この内因性幹細胞の由来を検討した。まず、放射線照射後のC57b6マウスにGFP 遺伝子組み換えマウス由来骨髄細胞(GFP-BMC)を移植し、キメラマウスを作成した。心筋梗塞モデルを作成したところ、心筋梗塞1ヵ月後には、G-CSF投与群で生存率の改善傾向を認めた¹⁶⁾。また、G-CSF

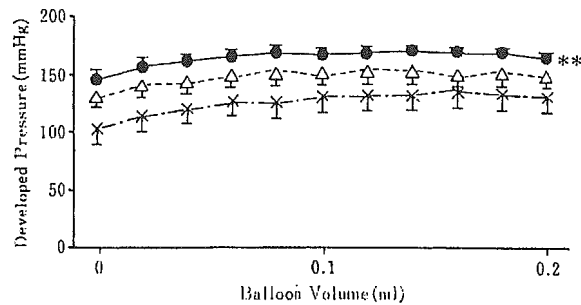


図3 Developed pressure の差
(●:移植群, △:コントロール群, ×: sham 群)
移植群において有意に高かった。
(文献14より)

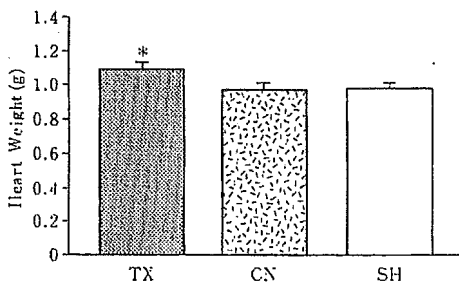


図4 心重量の差
(TX:移植群, CN:コントロール群, SH: sham 群)
移植群において有意に重かった。
(文献14より)

群において、心筋梗塞境界部における GFP-BMC 数がコントロール群より有意に増加した。また、その GFP-BMC のうち約20%がトロポニンI陽性細胞で、ネスチン陽性細胞も多数認められた。ドキシソルビシン投与心不全モデルにおいても同様の結果が得られた¹⁷⁾。したがって、再生心筋の細胞源のひとつは骨髄で、G-CSFによりその効果が増強されることが示唆された。また、G-CSFが病的な心筋に直接働き、G-CSFレセプターを介してトロポニンI陽性細胞の増殖を増強することを確認している。しかし、骨髄由来の心筋細胞数は少なく、心臓ポンプ機能の改善効果には限界があることが示されている。

最近 Kang らが、急性心筋梗塞後に冠動脈内ステント挿入術を行った患者にG-CSF治療を併用

すると高率でステント内再狭窄を認めたと報告している¹⁸⁾。内因性幹細胞は、障害された心筋とともに動脈硬化巣にも遊走する可能性があり、注意が必要である。今後、内因性幹細胞の遊走に関する生理学的メカニズムが解明されれば、心筋障害に対する効果的な内因性幹細胞を用いた治療が可能となると考えられる。

II. 骨髄間葉系幹細胞(MSC)による心筋および血管組織の再生

骨髄単核球細胞(MNC)の利用は、培養する必要がなく用いやすい。しかし、十分な細胞数の摂取には全身麻酔が必要であり侵襲が大きい。これに対し、増殖能力の高い間葉系幹細胞(MSC)を用いると、少量の骨髄細胞の採取を採取し、生体外で大量に培養し、必要量が得られてから移植することが可能となる。

そこで、まずMSC移植の血管再生効果を、骨髄単核球細胞(MNC)移植と比較検討した。ラットの左総腸骨動脈を結紮・切除し下肢虚血を作成した後に同数のMSCあるいはMNCを移植した。移植3週間後には両群とも未治療群と比較し有意な血流増加を認めしたが、MSC群はより高度な血流改善を示した(図5)。また、毛細血管数の定量評価においても、MSC群はMNC群より増加していた。両群とも移植局所において移植細胞由来

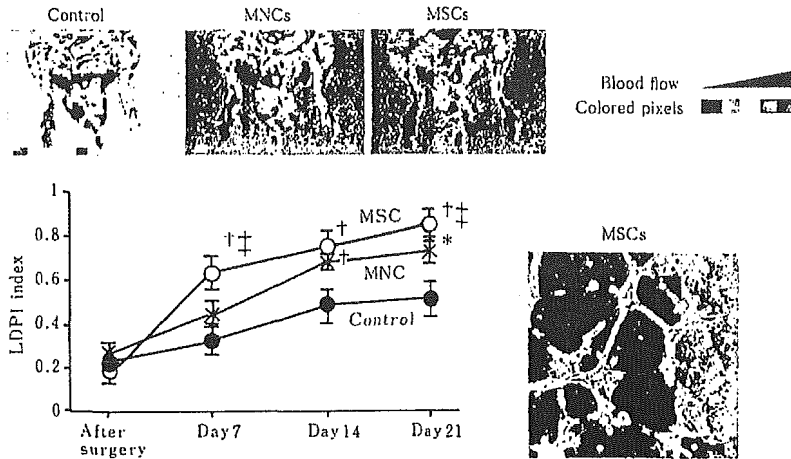


図5 レーザードブラを用いたラット下肢血流評価と *in vitro* での血管形成
MSC 移植は MNC 移植に比べ、有意に血流を改善させた。また MSCs は低酸素マトリゲル上で管腔を形成した。

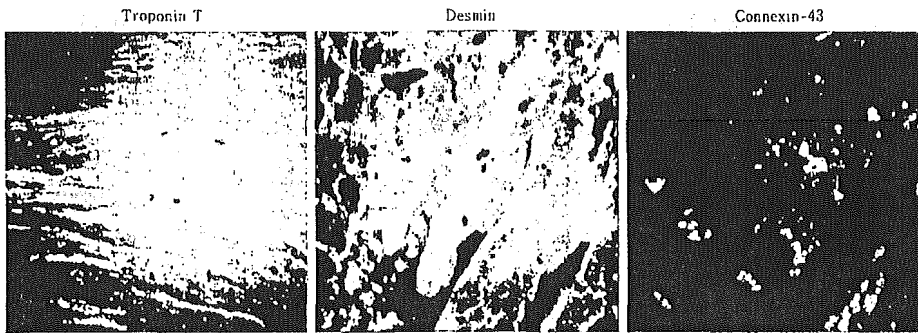


図6
心筋内へ移植した MSC は Desmin や Troponin T 陽性を示し心筋細胞へ分化した。また移植細胞は Connexin43 陽性を示し、移植細胞と既存の心筋細胞間にギャップジャンクションを形成した。

と考えられる血管内皮細胞を認めたが、その数は MSC 群において有意に多かった。また、MSC 群において移植細胞からの血管平滑筋と壁細胞への分化が確認された。さらに、MSC は MNC と比較し Vascular endothelial growth factor (VEGF), Hepatocyte growth factor (HGF), Adrenomedullin (AM) などの血管新生因子を多量に分泌していた¹⁹⁾。また *in vitro* で MSC は低酸素下で管腔を形成した。さらに、無血清培地培養下にて低酸素の状態にしたところ、MNC は MSC に比して高

率にアポトーシスを来した。以上より、MSC が低栄養および低酸素状態である移植環境下においてより高率に生存することから、MSC 移植は MNC 移植と比較して、同等もしくはそれ以上の血管再生作用を有すると考えられた。

次に、拡張型心筋症への臨床応用を目指して、MSC 細胞移植の効果をラット心筋症モデルで検討した。近交系ラットの大腿骨より骨髓組織を取り出し、培養皿底面に付着する MSC を分離・培養した。この MSC 細胞を、ミオシン投与拡張型

心筋症モデルラットの心筋壁内に心外膜より直接注入した。4週間後における心エコーおよび心臓カテーテル検査において、MSC移植群は未治療群と比較し左室拡張末期圧の有意に低下および左室収縮能の有意に改善を認めた。さらに、病理学的検討においてMSC移植群は心筋コラーゲン含量の減少を認め、さらに心筋壁内で血管内皮細胞や平滑筋細胞に分化し管腔構造を形成した。また、心筋内に注入したMSCの一部は免疫組織染色にて心筋組織の指標であるTroponin T, Desmin, およびConnexin43が陽性であった(図6)。さらにMSCは多くの血管新生因子やアポトーシス抑制因子を分泌した。以上よりMSCは心筋細胞、血管細胞へ分化するのみならずパラクライン因子として心筋および血管再生に関与する可能性が示された。

また、MSCの心筋梗塞モデルに対する経静脈投与の効果を検討した²⁰⁾。左冠動脈結紮により作製した心筋梗塞モデルラットの頸静脈からMSCをカテーテルにより移植した。その結果、MSCの一部は梗塞巣周囲に集積し、さらに心筋細胞および血管内皮細胞に分化し、心機能を改善させた。

これらの小動物実験の結果をふまえ、ブタを用いた前臨床研究を行い、骨、軟骨、脂肪などに分化しないことや、不整脈が出現しないことなど、MSC移植の有効性と安全性を確認した。

以上の結果より、虚血性心疾患や拡張型心筋症等による心不全を有し、利尿剤、ACE阻害薬、 β 遮断薬などの既存の治療に抵抗性を示す症例を

対象に臨床試験は計画し、「間葉系幹細胞移植による難治性心不全治療の臨床評価」の実施を国立循環器病センター倫理委員会に申請し、承認された。MSC移植は、患者の骨髓液15mLを採取し、体外で培養増殖させ、カテーテルを用いて心内膜側より心筋内へ注入する。数例の難治性心不全症例に対して自己MSC移植を行ったが、重度の不整脈やその他の副作用はみられず、患者は順調に経過している。今後、さらに症例を積み重ねることにより、安全性および有効性を検討していく予定である。また、補助人工心臓装着例への応用なども検討中である。

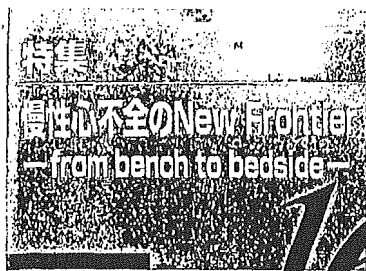
おわりに

心筋再生に関する細胞移植に関して、多くの研究が行われている。その中で骨髓細胞を用いる方法は、自己の細胞を用いるため拒絶反応や副作用を避けることができる。さらにMSCを用いる場合には、MNC移植に比べ、無菌培養が必要ではあるが、少量の骨髓液で治療に十分な細胞を確保できる。また、従来からの外因性の細胞移植に加え、内因性細胞移植による心筋再生も注目されている。骨髓細胞は、倫理的側面を含み臨床応用が行いやすく、さらに心筋内に移植することで心筋と血管が同時に再生され得るため、拡張型心筋症などの難治性重症心不全に対する治療として期待される。

文 献

- 1) Carpentier A, Chahques JC, Grandjean PA, et al: Dynamic cardiomyoplasty: a seven year clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 42-52, 1993.
- 2) Marelli D, Desrosiers C, el-Alfy M, et al: Cell transplantation for myocardial repair: an experimental approach. *Cell Transplant* 1: 383-390, 1992.
- 3) Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275(5302): 964-967, 1997.
- 4) Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al: Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation. *Circulation* 103(6): 897-903, 2001.
- 5) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 360(9331): 427, 2002.
- 6) Hamano K, Li TS, Kobayashi T, et al: Therapeutic angiogenesis induced by local autologous bone

- marrow cell implantation. *Ann Thorac Surg* 73(4) : 1210-1215, 2002.
- 7) Fujii H, Tomita S, Nakatani T, et al : A Novel application of myocardial contrast echocardiography to evaluate angiogenesis by autologous bone marrow cell transplantation in chronic ischemic pig model. *J Am Coll Cardiol* 43(7) : 1299-1305, 2004.
 - 8) Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, et al : Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* 103 : 697-705, 1999.
 - 9) Tomita S, Li RK, Weisel RD, et al : Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation* 100(19 Suppl) : II247- II 256, 1999.
 - 10) Wang JS, Shum-Tim D, Galipeau J, et al : Marrow stromal cells for cellular cardiomyoplasty: feasibility and potential clinical advantages. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120(5) : 999-1006, 2000.
 - 11) Liechty KW, MacKenzie TC, Shaaban AF, et al : Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. *Nat Med* 6(11) : 1282-1286, 2000.
 - 12) Fukuhara S, Tomita S, Nakatani T, et al : Direct cell-to-cell interaction of cardiomyocytes is a key for bone marrow stromal cells to go into cardiac lineage in vitro. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125 : 1470-1480, 2003.
 - 13) Terada N, Hamazaki T, Oka M, et al : Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 416(6880) : 542-545, 2002.
 - 14) Ishida M, Tomita S, Nakatani T, et al : Bone marrow mononuclear cell transplantation had beneficial effects on doxorubicin-induced cardiomyopathy. *J Heart and Lung Transplantation* 23 : 436-445, 2004.
 - 15) Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al : Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(18) : 10344-10349, 2001.
 - 16) Fukuhara S, Tomita S, Ohtsu Y, et al : G-CSF Promoted Bone Marrow Cells to Migrate into Infarcted Heart and Differentiate into Cardiomyocytes. *Circulation* 106[suppl II] : A1870, 2002.
 - 17) Tomita S, Ishida M, Nakatani T, et al : Bone Marrow is a Source of Regenerated Cardiomyocytes in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy, and G-CSF Enhances Migration of Bone Marrow Cells and Attenuates Cardiotoxicity of Doxorubicin Under Electronmicroscopy. *J Heart Lung Transplant* 23(5) : 577-584, 2004.
 - 18) Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, et al : Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and revascularisation after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 363(9411) : 751-756, 2004.
 - 19) Kinnaird T, Stabile E, Barnett MS, et al : Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circ Res* 94 : 678-675, 2004.
 - 20) Nagaya N, Fujii T, Iwase T, et al : Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287 : H2670-H2676, 2004.



治す

16

心不全の外科治療

▶ *Surgical options for heart failure patients*

中谷武嗣 (国立循環器病センター臓器移植部)

内科的治療の限界を超えた重症心不全に対し、心臓移植は確実な治療成績が期待できる治療手段である。しかし、適当なドナーが必要であり、その施行数に限界がある。このため、心臓移植に代わる治療手段として人工心臓の開発が進められてきた。当初は心臓手術後などの急性心不全に対し、体外設置型の補助人工心臓 (ventricular assist system ; VAS) が開発された。その後、自宅での生活を考慮した携帯埋込み型左心補助人工心臓が開発され、最近では完全埋込み型 LVAS の臨床応用も開始されている。また、心拡大を伴った心不全に対し、1996年 Batista らが、左室径を減少させ、これによる左室壁張力の減少により心機能を改善する左室部分切除術 (partial left ventriculectomy ; PLV) を開始した。また、Bolling らは、拡張型心筋症に基づく心不全で僧帽弁逆流を伴った症例に対し、僧帽弁形成術 (mitral valve plasty ; MVP) を行うことで生命予後が改善することを1995年に報告し、単独施行に加え、左室縮小術との併用が注目されている。

左室縮小術としての 左室形成術および僧帽弁形成術

(1) 左室形成術

Batista らは、左室の拡張が心機能低下をもたらしているとして、左室心筋の一部を切除し左室を縮小する PLV により心機能が改善することを報告し¹⁾、以後拡張した心室に対する外科治療が注目されるようになった。手術

は、体外循環下に左室後側壁を両乳頭筋間で切除し縫合するもので、ときには乳頭筋も合併して切除する。僧帽弁逆流に対しては、前尖および後尖の中央を固定する alfieri stitch による僧帽弁形成術を行う。この術式では、左室後壁に著明な菲薄化や壁運動低下を伴った症例が適応となる²⁾ (表1)。最近では前壁中隔側の心筋障害が高度な症例に対し、楕円形のパッチを用いて

前壁中隔側の縫縮を行う septal anterior ventricular exclusion (SAVE) 手術が提唱されている³⁾。また、心筋を切除せずにオーバーラッピングを行うことで左室縮小を行う術式も報告されている⁴⁾。

虚血性心疾患における左室拡張を伴った心不全においては、左前下行枝領域の梗塞に基づくりモデリング例が多く、収縮の低下した前壁中隔側をパッチを用いてexclusionするDor手術が行われる⁵⁾。

Batista手術は、心臓移植に代わりうるものとして期待された。しかし、種々の報告⁶⁻⁹⁾から、拡張型心筋症においても左室の壁性状は均一ではないことが広く知られるようになり、適応検討において壁障害の部位を確認することが重要である。また、手術による心機能改善効果には限界があるため、術前状態も手術成績を左右することが明らかになった。現時点では、左室の拡大が著明な心不全症例に対し、心機能や全身状態が安定している状態で、

表1 左室形成術の適応

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

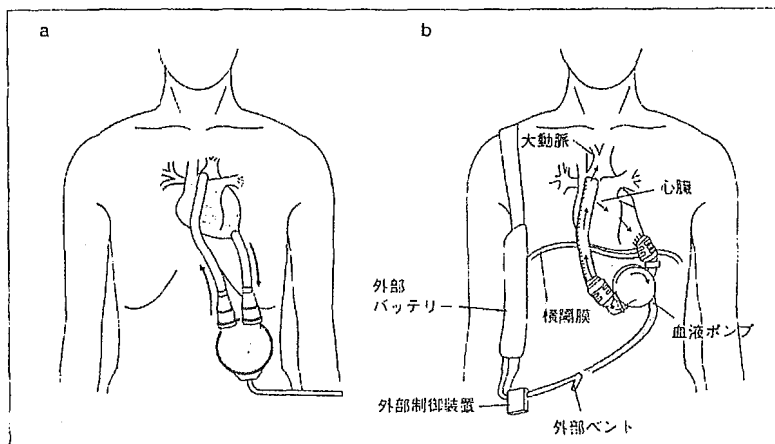


図1 体外設置型(a)および体内収納型(b)左心補助人工心臓

心筋の壁性状の障害に応じた術式を予定手術で行うことにより、心機能の改善が期待できる。また、僧帽弁および三尖弁の開鎖不全を伴う症例においては、同時に弁形成術を行う。

(2) 僧帽弁形成術

心不全に伴う左室拡大により僧帽弁の tethering が起こり、僧帽弁逆流が発生し、容量負荷が増すことでさらに左室拡大を増大させることになる。これに対し、リングを用いた弁輪縫縮術を行うことで、心機能の改善が得られることを Boling らが報告した¹⁰⁾。左室拡大が高度でない症例に対しては、僧帽弁逆流の改善とともに、心機能の改善が期待できる。

において体外設置型 VAS (図1a) の開発が進められ、1980年には臨床応用も開始された¹¹⁾。1980年代後半には両システムの急性心不全例に対する治験が行われ、1990年には世界で初めて国の製造承認が得られた。さらに、1994年には急性心不全への適応が健康保険に採用された。1992年からは慢性心不全の急性増悪例に対しても適応されるようになり、体内収納型 LVAS (図1b) も用いられるようになった。

国産型東洋紡製 VAS は、空気圧駆動方式体外設置型で、血液ポンプはダイアフラム型である (図2a)。装着方法は、左心補助 (LVAS) では従来左房脱血方式が用いられてきた。この場

合、右側左房に装着した心房カフを介して脱血管を挿入する。1999年からは、脱血管を左室心尖部に挿入する左室脱血 (LV) が用いられるようになり (図2a)、最近では大部分が左室脱血方式である。また、送血管は、人工血管部を上行大動脈へ端側吻合する。右心補助 (RVAS) では、脱血管を右房に、送血管を主肺動脈に装着する。これら送・脱血管は上腹部で体外へ出し、上腹部に設置した血液ポンプに接続する。この血液ポンプを制御駆動装置 (図2b) と細い5m程度のチューブで接続する。このシステムにより病室内での活動は自由にできるが、病室外に出るときには制御駆動装置とともに動く必要がある。

補助人工心臓

(1) システム

内科的治療の限界を超えたポンプ失調に対しては補助循環が適応となるが、現在臨床で用いられるものとしては、IABP (intra-aortic balloon pumping)、経皮的心肺補助法 (percutaneous cardiopulmonary support ; PCPS) および補助人工心臓 (ventricular assist system ; VAS) がある。IABP および PCPS はその補助量および補助期間に限界があり、全身循環を代行でき、さらに長期安定した循環補助を行うには自己心の近傍に設置する VAS が必要となる。わが国では、1970年代に東京大学および国立循環器病センターに

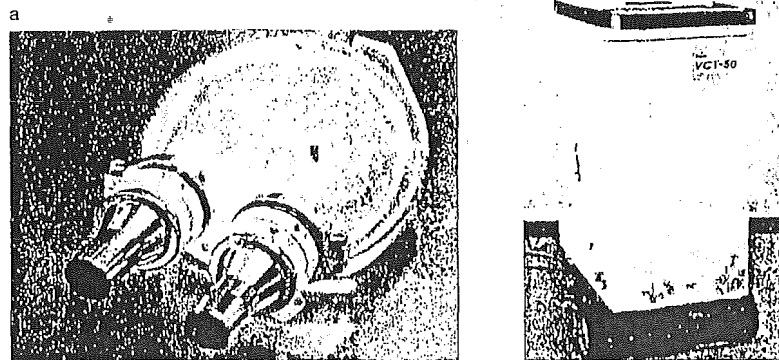


図2 東洋紡製国立循環器病センター型体外設置型補助人工心臓
a : 血液ポンプ。
b : 制御駆動装置 (VCT-50)。

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

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 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
 - 左心補助人工心臓駆動下において内科的治療・一酸化窒素(NO)吸入・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(利尿薬の使用下)
 - ** : 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 200U/l

体内収納型としては、米国で開発された2種の拍動流ポンプによる携帯型の臨床応用が開始されている。Thoratec社製HeartMate-VE (HMVE) LVADは、プッシャープレート型で粗面構造の血液接触面を有し、モータ駆動方式である(図3b)。また、World Heart社製Novacor LVASは電磁力駆動プッシャープレート方式である(図3a)。ともに、左室心尖脱血方式で、血液ポンプは左腹壁内あるいは腹腔内に収納され、制御およびエネルギー供給用のチューブにより体外の装置と接続される。これら2種のLVASは70~80kg前後の人を想定して開発されたものであり、体表面積1.5m²以上の患者が適応となる。なお、Novacor LVASは、心臓移植待機中の拡張型心筋症および拡張相肥大型心筋症に対し、施設限定で健康保険での採用がなされた。

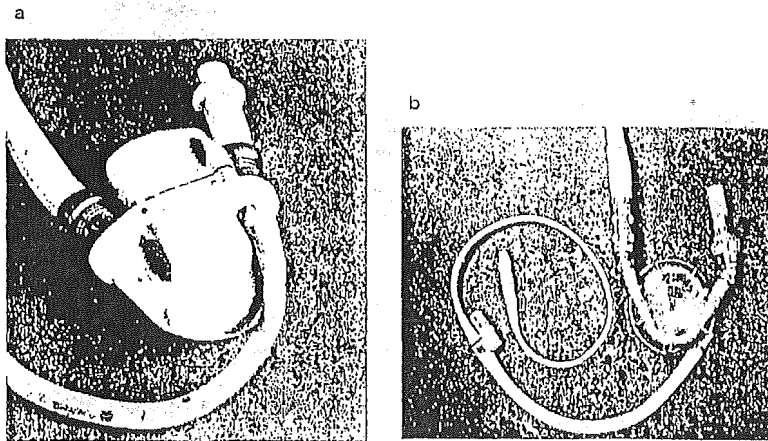


図3 体内収納型左心補助人工心臓
a : Novacor LVAS。
b : HeartMate-VE LVAS。

(2) 適応および管理

表2に慢性心不全の急性増悪例に対するVASの適応基準を示す。心不全が進行し、IABPを含む内科的治療に抵抗性で、急激な心不全や肝・腎障害を認める状態が適応である。しかし、除外基準への配慮も必要で、さらに本人および家族へのインフォームドコンセントを得たうえで適応することが重要である²⁾。VASの選択は、体格が大きく右心不全を伴わない症例に対しては、体内収納型LVASを考慮する。体格が小さい症例では、体外設置型を選択する。一酸化窒素や高度三尖弁逆流

に対する三尖弁形成術が無効な右心不全を伴う症例では両心補助が必要で、体外設置型を選択する。

VAS装着後の管理は、装着後早期では十分な循環補助を行い、諸臓器機能を含む全身状態の改善を図る。また、早期の抜管および経口摂取を開始し、リハビリを積極的に行う。全身状態が改善しリハビリが可能となった段階において、自己心機能の回復が得られればVASより離脱を試みる¹²⁾(表3)。自己心の回復不良例では、心臓移植を考慮する。

(3) 国立循環器病センターにおける VAS 施行例

これまでに慢性心不全急性増悪例66例に対しVAS適応を行ってきたが、その補助期間は施行中を含め平均385日(最長1,245日)であった。うち17例が心臓移植され、その補助期間は平均450日で1年以上が10例であった。また、15例が施行中で、1年以上が8例である。26例がVAS装着にて死亡(1年以上9例)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、計画的に離脱した7例は全例退院し、現在外来で加療中で最長10.5年を経過している。

当センターにおいて心移植適応と判定した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57%であった(図4)。しかし、イベント(死亡およびVAS適応)フリー生存率をみると各々52%、32%で、VAS適応により30%前後生存率が上昇している。

(4) VASのわが国の現状

日本臨床補助人工心臓研究会の2004年度のレジストリーでは、わが国でこれまでのVAS適応例は697例であった。そのうち心筋症例は219例で、体外設置型として東洋紡製国産型が161例に、日本ゼオン製東大型が15例に、また埋込み型としてNovacor LVASが19例に、HeartMate-VE LVADが空気圧駆動型(IP)17例、VE7例に各々適

用され、その平均施行日数は228日(最長1,245日)であった。成績は、移植28例(わが国15例、渡航13例)、離脱34例、施行中33例、体外設置型から埋込み型への移行4例、死亡120例であった。

(5) 今後の展望

VASによる長期補助が安定して行えるようになり、心臓移植へのブリッジ

表3 左室脱血型補助人工心臓からの離脱基準

1. 安定した全身状態
2. 正常な臓器機能(肝臓、腎臓)
3. 感染(-)
4. 低補助量で安定した血行動態(pump rate: 60bpm)
5. 自己心機能
 - ・心エコー: 左室拡張末期径(LVDd)<55mm
 - ・心拍数<100bpm
 - ・ドパミン負荷テスト: CI>2.5l/min/m²
 良好な左室指標の応答性
 良好なSGカテ指標の応答性

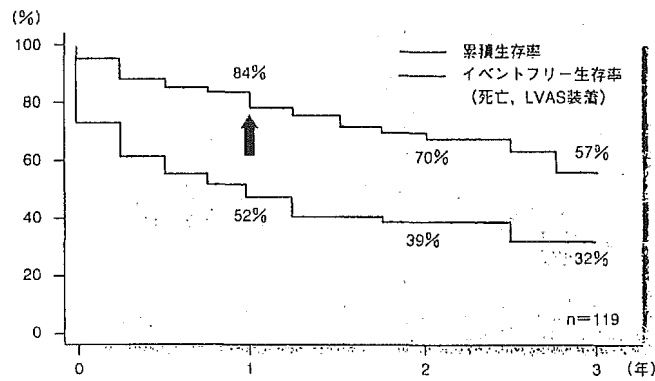
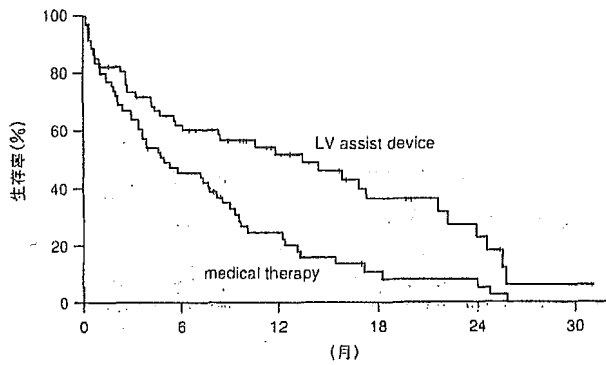


図4 国立循環器病センターにおける心臓移植適応患者の累積およびイベントフリー(死亡および左心補助人工心臓装着)生存率(1997年10月~2000年7月)



リスク数	0	6	12	18	24	30
LV assist device	68	38	22	11	5	1
medical therapy	61	27	11	4	3	0

図5 REMATCH studyにおける左心補助人工心臓装着例と内科的治療における累積生存率 (文献13より改変引用)

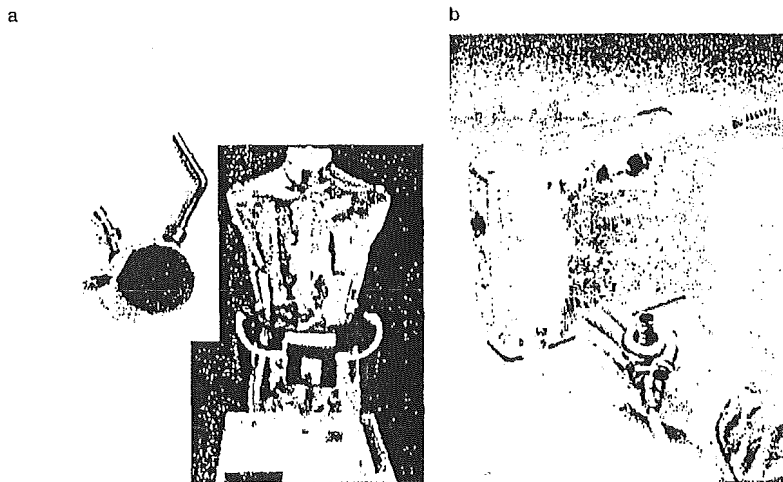


図6 わが国で開発された遠心ポンプによる体内収納型左心補助人工心臓
 a: Terumo社製 DuraHeart。
 b: SunMedical社製 EvaHeart。

(bridge to transplant) として欧米で広く用いられている。さらに、VASによる補助により心機能の改善する慢性心不全例の報告が相次ぎ、bridge to recoveryが注目されている¹²⁾。今後、LVASに各種薬剤や細胞移植などの併用によるさらなる心機能改善を得ることが期待されている。

最近米国において心臓移植の対象とされない末期心不全患者に対し、体内収納型 LVAS (HeartMate-VE) と内科的治療を比較する臨床試験が行われた。その結果、図5に示すように2年間の観察においてVAS装着患者の成績が良好であった¹³⁾。このため、米国においては、心臓移植対象者外に対する destination therapy として、認可されるようになった。また、新たなVASとして小型化が可能な無拍動流ポンプの開発が積極的に行われ、数種の軸流ポンプの臨床応用が行われている。また、耐久性で軸流ポンプより優れているとされる遠心ポンプの開発も進み、国産の2種のシステムのうち DuraHeart (図6a) はドイツで臨床応用が開始され、EvaHeart (図6b) はわが国と米国での治験の準備が進められている。

おわりに

心臓の障害が広範な慢性心不全例に対しては心臓移植が現状では最適な治

療選択ではあるが、施行数が限られており、各種の外科的治療法が期待されている。左室形成術や僧帽弁形成術

は、心不全がコントロールされている左室拡張例においては、適応を検討すべきである。しかし、全身状態が悪化

した症例では強力な循環補助が必要であり、VASの適応を考慮せざるをえない。

文献

- 1) Batista RJV, Santos JLV, Takeshita N, et al: Partial left ventriculotomy to improve left ventricular function in end-stage heart diseases. *J Card Surg* 1196-1197, 1996.
- 2) 慢性心不全治療ガイドライン. *Jpn Circ J* 64: 1023-1079, 2000.
- 3) Suma H: the RESTORE Group: Left ventriculoplasty for nonischemic dilated cardiomyopathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 13: 514-521, 2001.
- 4) Matsui Y, Fukada Y, Suto Y, et al: Overlapping cardiac volume reduction operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124: 395-397, 2002.
- 5) Dor V, Sabatier M, Didonato M, et al: Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: Comparisons with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116: 50-59, 1998.
- 6) Franco-Cereceda A, McCarthy PM, Blackstone EH, et al: Partial left ventriculotomy for dilated cardiomyopathy: Is this an alternative to cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121: 879-893, 2001.
- 7) Suma H, Isomura T, Horii T, et al: Nontransplant cardiac surgery for endstage cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119: 1233-1245, 2000.
- 8) 川口 華: 慢性心不全の volume reduction 手術. 『慢性心不全への挑戦』(堀 正二, 編) Medical View, 東京, 2003, p88-95.
- 9) 中谷武剛, 笹子佳門, 北村惣一郎: 重症心不全に対する補助人工心臓と左室縮小術の適応. *循環器専門医* 7: 307-312, 1999.
- 10) Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS: Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115: 381-388, 1998.
- 11) Takano H, Nakatani T: Ventricular assist systems: Experience in Japan with Toyobo pump and Zeon pump. *Ann Thorac Surg* 61: 317-322, 1996.
- 12) 中谷武剛: レシビエント管理(待機から移植へ)外科管理. *循環器病専門医* 10: 307-312, 2003.
- 13) 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.

特集

心不全：診断と治療の進歩

トピックス

III. 治療の進歩
9. 補助人工心臓

中谷 武嗣

要 旨

補助人工心臓は心臓ポンプ機能の100%代行が可能な循環補助手段であり、血液ポンプの設置部位により体外型と植え込み型がある。我が国においても、心筋症に基づく心不全例に対し適応されるようになり、最長では3年以上の補助例もあり、心臓移植へのブリッジのみならず、自己心機能の改善さらには離脱例が報告されるようになった。現在、小型で長期使用可能な遠心ポンプの臨床応用が行われつつある。

【J内会誌 94：297～304、2005】

Key words：補助人工心臓，心臓移植，重症心不全

はじめに

心不全に対する各種治療法の進歩により、その治療成績は向上してきた。しかし、心筋障害が高度かつ広範囲におよぶ症例に対しては限界がある。このような症例に対しては、心臓ポンプ機能の代行が必要であり、心臓移植や補助人工心臓(ventricular assist system: VAS)が考慮される。心臓移植は、末期的心不全に対する現状で最も確実な治療手段であるが、適当なドナー心が限られている。これに対しVASはいつでも施行可能な循環補助手段として積極的に適応されるようになってきた。

1. わが国で用いられる補助人工心臓(Ventricular Assist System: VAS)

人工心臓には、自己心を切除し植え込む全置換型人工心臓(total artificial heart: TAH)と、

なかたに たけし：国立循環器病センター臓器移植部

自己心臓を温存し自己心の近傍に設置される補助人工心臓(VAS)の2種があり、1950年代末から研究開発が行われてきた。当初重症心不全の治療にはTAHが必要と考えられたが、これまでの臨床例の経験より多くの症例ではVASによる循環補助で対応が可能であることが判明し、各種VASの開発研究が進められている。このVASには、血液ポンプを体外に設置するタイプと、体内に収納するタイプがある。

1) 体外設置型VAS

急性重症心不全に対し、1カ月程度までの循環補助を行い自己心の回復を図ることを目指して開発が進められ、我が国で開発された2種のシステムは1980年代始めから臨床応用が開始された。その後、世界に先駆けて1994年に健康保険に採用された¹⁾。

(1) 東洋紡製国立循環器病センター(国循)型VAS(図1)

セグメント化ポリウレタン製の血液ポンプ(図1右)は空気圧駆動ダイアフラム型で、1回拍出量70mlであり、最大拍出量7l/minの補助能力がある。制御駆動装置は、固有レートあるいは