

図3 人口100万人当たりの年間心臓臓器提供者 (福嘉)

白倉 それと明後日でしたか、移植者関連協議会がありますね。

福嘉 来週月曜日に、小柳仁先生がまとめておられる臓器移植関連学会協議会が開催されます。その協議会には、移植学会に加えて18の学会が加入しています。移植適応患者をとり扱う各学会、つまり日本循環器学会、日本呼吸器学会、日本肝臓病学会、日本小児循環器学会などに加えて、日本小児科学会、日本救急医学会、脳神経外科学会なども入っているんです。その協議会全体の合意ということで、要望書を出したりすることができるのですね。

その協議会で、現在の国会議員への陳情活動について説明して、そこに参加しているメンバーの所属する学会はその活動に賛同したというふうな方向にもっていこうかと考えています。そうすると移植医だけが勝手に臓器移植を推進しようとしているのではないということをおわかっていただけます。少しは前向きな方向になるかなというふうに考えています。

これまでの移植学会単独で活動しており、移植学会から各関連学会に声をかけて、たとえば小児なら小児循環器学会あるいは小児腎不全学会に声をかけて、移植学会の作成した要望書に名前を連ねていただいていた。しかし、小児科学会にはいまだ名前を連ねていただけていません。実は、田中理事長、大島伸一副理事長と一緒に、今年4月の小児科学会学術集会の会頭をされる原田研介先生(現在、小児循環器学会理事長)のところ

に伺ったのですが、「小児科学会として改正案に賛成するとは書けない」と言われました。いま小児科学会でそれをまとめるのは無理だと。

というのは、小児科学会にはいろいろな疾患を担当する医師が加入していて、必ずしも全員が小児からの臓器提供に賛成していないからです。ただ、小児科学会が行ったアンケート調査では、大部分の学会員が小児の臓器移植に賛成しているという結果が出ていますので、「小児科学会として臓器移植は賛成であると宣言することで、改正案に関することについてはお茶を濁させてください」ということでした。

白倉 そのあたり、小児科学会の現況については清野先生に書いていただけると信じているのですが、渋っておられまして5月半ばまで待ってくれと言われております。

福嘉 国会の動向が決まってからなんですか。

白倉 それまでは差し控えたい。要するに、小児科学会は一部意見が割れているので、正直にいうとかえって足を引っ張りかねないと心配しておられるのです。

越後 一部に非常に根強い反対がありますね。たとえば、虐待児の問題を出してくるのですが、それは表向きの理由であって、根本的には脳死段階での移植に反対で、非常に強い反対の気持ちを持っている人がいるのではないかと思います。

白倉 厚労省から問い合わせがありました。"chronic brain death"と言ったと思いますが脳死の患者さんで何カ月も生きる例が数十人もリストアップされていて、若い人が多数含まれているので、それを懸念する声もあるとか。

越後 以前の小児科学会では非常に強い反対があったのですが、それが昨年でしたか、容認に変わってきた経緯があります。それだけでも随分進歩といえば進歩なんです。そこから先はなかなか進んでいないというのが現状です。

白倉 結局清野先生もまとめ切れずに終わっているみたいですが、今回の特集ではなにか言葉にされると思いますので期待することにして、憶測での議論はこれくらいにしましょう。

福嘉 今回の小児科学会では、学会としてはは

じめてサテライトシンポジウムで移植医療を扱っていただくことになっています。佐地勉先生と松田暉先生が座長をされて私たちが話をしますが、その際に、「現会頭として、小児の臓器移植をできるようにしなければならないという提言をしてほしい」と、この前お会いしたとき、原田会頭をお願いしてきました。「それはなんとか考えてみましょう」とおっしゃられました。小児科学会としてはいえなくても、学術集会で会頭がこういう気持ちでシンポジウムを企画したと言っていたら、大変インパクトがあります。

白倉 現況としては、小児の提供は法律が変わっても非常に難しい問題があるという状況ではないか。ただ、法律が変われば前向きの意見もぐっと出てくる可能性はありますので、反対意見のトーンも変わってくるのではないかと思います。

小児の適応基準

宮本 小児のレシピエントは、日本で年間およそどれぐらいと推測されていますか。

越後 50人程度です。

福高 18歳未満の心臓移植だけでは、50～80人の間ぐらいだと思います。肺や心肺移植を入れて130人程度ですね。

白倉 それは適応基準があって、それに合う患者さんがそのくらいいるということですか。

福高 小児循環器学会に所属する評議員の勤務している施設にアンケートを出していますので、回答をされた方は、ほぼみなさん小児の心・肺移植の適応基準を理解されていると考えていいでしょう。

越後 そうですね。実質上の患者数とみていいでしょう。

福高 もちろん評議員が誰も勤務していない病院に移植適応患者がいた場合にはその数は把握できませんが、少なくとも最低それだけの移植適応の子どもがいるということになります。

越後 今回の調査のなかには、諸外国と違って左心低形成症候群など先天性心疾患が比較的少な

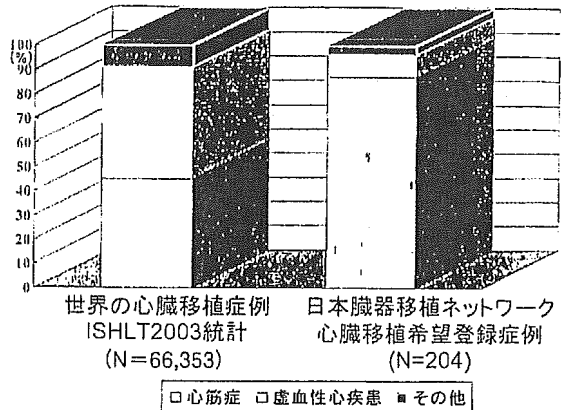


図4 日米の心臓移植適応疾患の比較 (2005年4月30日現在) (福高)

いのです。ですから、実際に国内での小児の心臓移植が可能になったときに、特に先天性疾患が増えてくる可能性はあると考えられます。

福高 80人のほとんどが特発性拡張型心筋症なんです。

白倉 小児の心臓移植ができるようになったときに、適応基準は変えなくていいのですか。

越後 小児循環器学会の臓器移植委員会で検討して適応基準をつくりました。それは十分なディスカッションを経てできていますし、あとで変えなくてはならないということにはならないと思います。

白倉 基準の内容とは少し異なりますが、1997年の法律施行時に作成した心臓移植の適応基準には、15歳以下の提供がないのに適応疾患の項に「小児循環器学会が認めた疾患を対象にする」という一文が入っています。したがって、実際に先天性心疾患に対する適応基準が追加されても問題は起こらないと考えてよいですね。

中谷 もとからその一文が入っていますから、肝移植と違うのはそこですね。

白倉 肝臓は最初から疾患名を適応基準に明記したから、あとで適応拡大するときに疾患名をいちいち追加していかないと保険適用がとれない事態が生じました。

福高 臓器移植法施行細則のなかに、心筋症、虚血性心疾患のつぎに「日本循環器学会、小児循環器学会が認めた疾患」という文言があるので、

あとからどんな先天性心疾患が追加されても保険適用になるのですね。

中谷 いいえ。「健康保険での採用となると、学会が認めた疾患という定義ではだめです」と言われました。心臓移植を高度先進医療として認可をとるときのことですが、疾患名として出てるものに学会で認めた疾患も含めて全部高度先進医療として認めてもらおうとしたのですが、結局は実績があるものだけとなり、拡張型心筋症および拡張相肥大型心筋症のみが認められました。ですから、保険適用は違う問題になります。

福高 ただ脳死肺移植では、中央の肺移植適応検討委員会で承認された呼吸器疾患はすべて高度先進医療の適応として承認されました。ですから心臓も将来は、日本循環器学会心臓移植適応検討小委員会で承認された疾患すべてが適応となる可能性があります。

白倉 この間の心臓移植研究会でそのことを話題に出しました。こういった要望は学会関係からアピールしないと叶いません。多くの方はそれをご存じないから、いざ移植をはじめて保険を通そうというときに困ってしまう。ですから、小児に心臓移植ができるようになったときには気をつけないといけないわけです。

補助人工心臓

つぎの問題に移ります。待機中の小児の患者さんについて、現状はどうでしょうか。

越後 非常に難しい状況です。現在臨床応用されている補助人工心臓は体の小さい人にはつけられないという問題があります。私たちの施設で確か28kgが最低でした。

中谷 開発に関わった者として申しますと、現在の成人用ポンプの能力は、30kg弱ぐらいまでが対象となると考えています。

白倉 現在も15歳未満の臓器提供はないわけですが、15歳以下の患者さんに移植ができないというわけではありませんから、15歳よりも少し若い人でも補助人工心臓が必要になる場合が生じるわけです。成人用の補助人工心臓で管理でき

ない人たちが、先ほどの数字のうちの何%くらいいるのでしょうか。80%くらいですか。

福高 わが国で心臓移植ができない子どもは、年齢で分けると10歳未満ぐらいだと思います。

白倉 成人の提供で、移植のできない範囲の人たちといたら、年齢よりもむしろ体重ですね。

福高 体重でいいますと、15～20kg以下になると思います。

白倉 その人たちの心不全が増悪した場合、アシストできる方法論がないわけでしょう。

越後 非常に問題ですね。



中谷 小児用の補助人工心臓をなぜ開発しないのかと責められるのですが、移植という受け皿がない状況下で要求される装置は、長期使用可能なものを期待されるので、つくる側はどのあたりの性能で商品化するのが難しい判断を迫られるわけです。数は少なくとも受け皿があるかないかで大いに異なります。

白倉 技術的にはどうなんですか。

中谷 移植までの待ち時間が非常に短いというのであれば、体重が少ない方に使える機種が出てくると思いますが、たとえば期間が半年とかになってくるとすぐには難しい。

福高 阪大病院で18kgの子どもの補助人工心臓を装着しました。すでに半年になりますが、血栓をつくりやすいのでこれ以上日本で移植を待たないと考えられ、海外渡航移植しかないということで募金をはじめました。もう行かざるをえないわけです。人工心臓をつけて全身状態が落ち着いても、心臓移植にまでたどり着けないのがわが国の現状なのです。

20kgくらい以上の子どもには、それでも人工心臓という方法がありますが、それ以下では人工心臓もつけられなくて、もう人工心肺装置(ECMO)しかありません。なんとか小さな子どもにも用いられる機械的循環補助装置が開発されないものかと思います。

中谷 日本の臓器提供の現状からは、当然そのような要望になることはよくわかります。しか

し、世界では必ずしもそうでないところもあるようです。

3月に開かれたアジア太平洋機械的循環補助会議で、台湾の方が、「ECMOがあれば十分で、移植へのブリッジとして補助人工心臓はいらない」と発言していました。なぜかという、「3週間も待てばドナーが出てくるから、補助心臓のような高いものはいらない」と言うのです。

結局はどれくらい移植を待つかによって、開発の戦略が変わってくるのです。

白倉 台湾では子どもの提供がそんなに潤沢なんですか。

中谷 子どもに限った話ではなくて、「3週間も待てば…」というのは大人も含めての話です。

福嘉 海外で心臓移植を受けた日本の子どもは、10歳未満が31例ぐらいになりますが、そのうちの2人は、ECMOのあとの移植なんですね。待機期間が短いアメリカなら、このようにECMOから心臓移植を行うことが可能になってくるのです。

宮本 子どもに心臓移植のブリッジとして、小型で長期補助が可能な軸流ポンプを装着するというアイデアはどうですか。

中谷 まだいまの段階では、軸流ポンプも成人を対象としたデータしかないと思います。

福嘉 今後それをやろうということで検討に入っていますね。

宮本 それは日本の話だと思いますが、海外でもまだ小児での軸流ポンプの経験はないのですか。

中谷 いまのところの報告では体表面積(BSA) 1.7 m² ぐらいの人につけています。

福嘉 治験の対象をBSAが1.5 m²以上にしていただと思います。ですから子どもではつけられない。

宮本 治験の場合はそうでしょうか、理論的には使える？

中谷 ただ体表面積の小さい人に使おうと思ったら、目標流量を小さくしておかないと血栓の問題が出てきます。いまのものであれば、適応される人はせいぜいBSA 1.0 m²以上が対象となります。

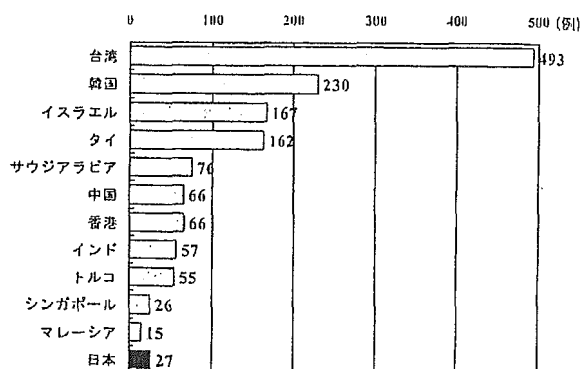


図5 アジアにおける心臓移植 (2000-2003 Asia TX 2005.4 Japan) (福嘉)

宮本 デュラハートなどなら可能ではないでしょうか。

中谷 成人を対象としているものを小児に用いた場合、血栓の危険性が出てくるから、小型化を考えなければなりません。

実際に使われるとなれば製品化されますが、これまでニーズも少なかったため、成人用で対応するしかありません。

白倉 患者さんを見ている側からいったら、どちらが先かといわれても、ブリッジ用でいいからすぐにでもほしい。

越後 まずは、ブリッジ仕様の補助人工心臓に力を入れてほしいですね。

中谷 確かにいまの一つの選択肢は、長期使用できる遠心ポンプや軸流ポンプなどの無拍動流ポンプかもしれません。無拍動流ポンプでは拍動流と同等の効果が得られるかという問題点もありますが、長期に補助できるであろうといわれています。ただ無拍動ポンプについては、小型化が可能で、流量の設定範囲がかなり広いので、3 kgといわれると難しいかもしれませんが10 kgぐらいからであれば、付け替えなくても体重の増加に対応できるのではないかと考えます。

福嘉 でも補助人工心臓だと、自宅に帰れないでしょう。

中谷 体外式では帰宅できませんが、完全埋め込み型あるいは携帯型では可能です。安心度や長期という意味では、まずは携帯型がいいと考えま

す。携帯型の遠心ポンプで小児対象というのが実現が一番近いだろうと思います。

宮本 ブリッジ仕様か永久仕様か、成長に対応できるかどうかという議論は、臨床側からのニーズとかみ合っていないように思います。

越後 補助人工心臓はそんなに先まで考える必要はなく、もっと短期間でいいから小さな子どもにも対応できるようにしてほしいです。

中谷 ただ短期間といわれても、大人と同様、受け皿があるのかないのかという問題に戻ります。開発する者には悩ましい問題だといえます。

白倉 全年齢に対応して、半年間とかかくアシストしてくれる機械を開発することができるのかという質問と、開発して臨床試験をするには移植というバックアップがないとできないという返答は平行線を呈しているようです。

同じような話は、生体部分肝移植、生体肺葉移植がはじまるときにありました。移植ができない状況で生体肝移植なんかしていいのかと、もう一方で、患者は待てないと。

中谷 受け皿としての脳死移植の有無については同じですね。しかし、移植のように完成された臓器の一部を使うのと機械を使うのでは話がまったく違います。PL法とかいろいろ問題があるし、会社の開発費と市場性に基づく決断があります。臨床試験に至るまでに医療器械の場合は品質保証が大変です。

白倉 小児用の補助人工心臓については話がいたりきたりして一向に進みませんので、つくる側と求める側の意見が平行しているということで、このあたりで終わらせていただきます。

海外渡航移植

一般の方が知りたいとしたら、ほかにどのような問題があるのでしょうか。小児に限らずご提案ください。

越後 やはり海外渡航移植の難しさですね。

白倉 難しさと倫理性の問題にもなりますね。

越後 海外渡航心臓移植受け入れ施設とのやり取りも非常に難しいし、頼んですぐ行けるわけで

はありませんし、向こうの都合だってあるわけです。一方では、患者さんの病状がどんどん進んでいく。そういうなかでどうするかという判断や家族との関係も含めて、非常に難しい多くの問題がある。

白倉 日本では行ける人と行けない人があるわけでしょう。

越後 やはり家族、あるいはその周囲の人がどれだけ熱心かということが非常に関係してきます。経済的な事情がキーとなるし、家族が長期間日本を離れることができないために諦めざるをえない人たちがたくさんいます。

無事に渡航できて、しかもうまく心臓を移植して帰って来られるのは、移植を必要とする患者さんのごく一部です。

中谷 もちろん全員が渡航移植を選択しているわけではなくて、日本で待つという人もいるし、どう選択するのかといった難しい問題を抱えています。

福嶋 いったん渡航心臓移植を決断して、海外の移植施設探しをはじめた人の半分しか移植を受けられていないのです。1/3は海外へ行って待機中に亡くなっているか、募金などの海外渡航の準備をしている間に亡くなっているのが現状です。それも、氷山の一角ですから、そうでない人たちはもっとたくさん亡くなっているという現実があります。

越後 渡航移植では患者さんも家族も大変ですが、そういった患者さんを紹介し、医師や看護師などが付添って患者さんを海外へ送り込む医療機関も多大な負担を強いられるという問題があります。

白倉 渡航移植の問題は、いまの国会議員に対するキャンペーンのなかでかなりのウェイトを占めていると思うのですがいかがでしょう。

福嶋 占めていますね。議員に説明するために作成したパンフレットのなかにも、1/8そのことが書いてあります。渡航移植がいかに大変かという説明ももちろんしてあります。

あと、法律が変な形で通って子どもが移植できるようになったとき、つまり子どもの移植はでき

るけれど、現実にはほとんどドナーが出ないような状態になったときに、もう日本の子どもは受け入れないと、外国からいわれる可能性が出てくるのですね。

白倉 日本で子どもの脳死移植ができるようになったじゃないかと。

福藪 そういわれたときに、今度はもう子どもはまったく助からない可能性が出てくるので、幅広い道を選んでほしいです。

白倉 アルゼンチンなんかは、もう日本でできるのだから受けないといっていますものね。

福藪 肝臓移植だったと思いますが、お2人がアルゼンチンまで行って移植を待っていたのですが、1人の移植が終わったあとで「もう日本で移植を受けられるから帰らなさい」といわれて、もう1人は移植せずに帰らされたのです。そういうふうに、国レベルで断ってくるケースがある。そのへんの説明ももちろん議員にはするようにしています。

白倉 オーストラリアもそうでしょう。いま受けてくれないですよ。

異種移植

宮本 ここで話題にすることかどうかわかりませんが、もう一つの選択肢は異種移植だと思うのです。子どもは成長する臓器が必要ですから、異種移植がもしできたらと。

確か国際心臓移植学会の倫理委員会で、白倉先生も入られてガイドラインがつけられ、最初小児は対象としないというふうに決められましたよね。あれは撤廃するわけにいかないのですか。

白倉 最初は無理だと思います。あのガイドラインは最初の臨床試験をいつ誰を対象にするかを規定したもので、第IとII a 相試験のことです。小児は第I相試験の対象としないという話で、第II、III相試験以降になったらできると思います。

中谷 先ほどの小児の補助人工心臓の開発が

進まないという議論で、移植の受け皿があってブリッジ仕様のものをつくれといわれれば開発は進むと申しましたが、実際にドイツでは試作され臨床試験がはじまっています。しかし、あくまで短期間の補助装置であるのは、小児用は成長を考慮しなければならぬためです。これが難しいのです。

白倉 成長する人工臓器という意味では、異種移植は可能性があると思います。福藪先生、異種の心臓も育ちますよね。

福藪 育つと思います。ヤギからヒツジへの移植では成長しました。いわゆるコンコーダント(種差の差があまりない)は間違いなく成長します。

宮本 それはどれくらいの期間を観察したのですか。

福藪 半年ぐらい育てましたから、体重でいうと3 kg から10 kg ぐらいまで育ちました。ちゃんと心臓も大きくなっていっていました。あと霊長類のサルの実験でも、赤毛ザルの心臓をヒトに移植して、ヒトは1年半で3 kg から十何 kg まで育ちました。それはヒトとサルの関係と同じですから、サルからヒトへの異種心臓移植でもおそらく成長すると思います。

逆にブタの心臓をサルに植えて3週間ぐらいしても成長しません。サルは3週間後のブタの体格にならないから、心臓は大きくなっていきません。具体的には、ブタは3週間ですら普通だと3~10 kg 以上になりますが、その期間に移植したブタの心臓はサルの体内で大きくなりません。心臓を流れる血液の量、容量負荷によって、心臓の大きさは変わると考えています。

それは人間でたとえば、小さな子どもに大きな心臓を植えたときには、移植した心臓は徐々に小さくなるのがわかっています。つまり、心臓へ帰ってくる血液、つまり容量負荷が少ないと、心臓は小さくなるのです。いったん小さくなって、移植心が、移植を受けた子どもの体重相当の心臓の大きさになったら、今度は逆に移植心は子どもとともに成長していきますから、それと同じ現象が異種移植でも恐らく起こると思うのです。



ですから、移植心が成長するという前提で異種移植の研究をしないと、臨床応用へは進まないと考えています。子どもにこそ異種移植だというふうに考えているのですが、なかなか臨床応用できないのが現状です。特に左心低形成症候群で、本当に治せない三尖弁閉鎖不全のきつような子がいた場合には、異種移植しかないと思います。

越後 拒絶反応はどうなんですか。

福高 拒絶反応は子どものほうが少ないです。ロマリンドにいたときに調べたのですが、特に新生児はブタに対する抗体を持っていませんから、新生児は異種移植の良い候補者だといえます。そこでうまくしたらトランスをつくる可能性もゼロではないと思います。もちろん将来の話ですが、そう思いながら実験計画を立てています。

臓器移植や臓器提供と教育



越後 仮に法律が改正されたとして、いかに脳死判定された方から臓器を提供してもらえるかが、当面最大の問題になるのではないかと思います。特に小さな子どもからの提供について考えなければなりません。

子ども、あるいは子どもを持った家族に現状を認識してもらい、移植医療と臓器提供の重要性をできるだけ多くの人に理解してもらうという地道な努力をしなければなりません。これまでは法律の改正が目標だったけれど、改正されればつぎは目標をそちらに移して考えていく必要があります。

宮本 大人の場合はドナーカードの存在がものをいいます。ところが、子どもの場合に自分の意思表示がいらなくなれば、現場にいる医師の知識と意欲が非常に重要になります。実際に実行するとなると難しいですね。

越後 そうですね。やはり親にどう切り出すかでしょう。

宮本 その場合にいつも最初に切り出すのはあくまで主治医であり、移植関係者が提供の話へい

きなりいけないですね。

越後 普通の医療のなかでどのようなコミュニケーションのとり方をしているか。説明に納得してもらって治療に協力してもらう文化を創り上げる以外にないのではないのでしょうか。

福高 私は中学、高校、大学の教育が重要だと思います。その間に、臓器移植とか臓器提供に関してほとんど習わないですね。

実際に米国で脳死臓器提供された方の話が英語の教科書に掲載されていて、私の息子もその教科書を使っていますが、そこは習わずに飛ばされているんですね。試験に関係ないといって、このようにわが国では、臓器提供に対する教育がまったくなされておらず、臓器提供について、突然死んだときにその話をされても誰も考えないと思うのです。生きている間に亡くなったらどうするかということを考えていけるような教育が必要です。

もう何回も大阪府の教育委員会に声をかけたのですが、中高生に臓器移植について講義をさせてくれません。

中谷 当施設の看護部が、限られてはいますが小学校や中学校にいて、移植も含めたそういう命の大切さについての話をしています。その感想文などには、非常に素直に理解した気持ちがつづられています。

越後 多くの方に移植医療の現状を知ってもらうのが、まず第一歩ですね。

福高 今度の臓器移植改正案の第3条がそのことをとり上げています。臓器移植や臓器提供についても、教育をきっちり国としてやるという考えが記されています。これまでのようにガイドラインでは一向に進まないで、法律で決めてしまおうというのが河野太郎議員の意見で、それについてはどの政党も反対していないのです。ですから、その法文が通ると臓器移植について教育しなければいけなくなりますから、中学、高校で移植に関連する単位がおそらくできるでしょう。それは臓器移植の推進に、大きな役割を果たすのではないかと思うのです。

越後 いまは少し変わっているのかもしれない

んが、教育のなかで“死”について考えるようなことはほとんどありませんでした。非常に大事だし、“生”の対極にあるというか、表裏一体をなす根本問題なんだから、ぜひ教育のなかで取り上げていただきたいです。

死とその延長上にある臓器提供とを深く考えられるような教育になったら、状況が随分変わっていくのではないかと期待できます。

白倉 “死は怖いもの、タブー”ということだったと思うのです。河野太郎議員が一項を設けていることを評価するべきだし、非常に有効だと思います。

先述の臓器移植関連学会協議会のメンバーが、教育上移植医療の重要性を理解し、啓蒙が必要という気持ちになってくれて、学会員に総動員をかけてくれるよう要望するのはどうでしょう。

たとえば法律で、小学校、中学校の教科のなかに脳死の話を入れることになっても、講義する者がいない事態になると考えられるのですが……。年に1回講義するといっても、たとえば1時間の講義を各教室で1回ずつやろうと思ったら、一つの学校でも何十回の講義になる。それを全国の学校で考えるとすごい時間数になります。

協議会にはぜひ理解をいただいて、「医療への信頼性を高めるうえでも有用だと思うので、脳死・臓器提供の教育に参加していただきたいと思います」と提案してはいかがでしょうか。

中谷 そのとおりだと思います。

福嘉 以前、大阪府の教育委員会にお願いしたことがあるのですが、その年に教師として採用になる人の研修会で、臓器提供や臓器移植について講義させてほしいと、そうすれば、生徒が臓器移植について質問したときに答えられるようになるからです。

白倉 専門誌の総説や座談会の記事などは興味のある人が読むわけですから、ある程度内容が偏っていても抵抗はないだろうし、目的は達します。けれど、全員に正しい考えを持ってもらう教育はそうはいかない。間違った考えを教えるのも困りますが、キャンペーンをしてもいけないと思います。外国では教育もコーディネーターの仕事

とされていますが、日本のネットワークの現状では無理ですから、体制をよく考えておかないといけませんね。

中谷 教師が“生命”“死”“ボランティア精神”“脳死”“臓器提供”などの基本骨格の部分について誤りなく説明できるように、専門家が支援する体制は必要だと思います。ということは、教師にそういった正しい知識を持ってもらうためにネットワークなどから講師を派遣したりして学習会や研修会を行う必要があります。時間をかけてもやらねばならないでしょう。

宮本 保健体育の先生の研修プログラムのなかに入れさせてもらうというのもいい。

白倉 教材としてビデオをつくり、生徒に見せるだけでもいいかもしれないですね。

福嘉 ネットワークがつくったCD-ROM付の臓器移植のパンフレットがあります。内容が結構いいですね。

宮本 教師の学習用虎の巻ビデオも用意したほうがいいのかもかもしれません。

白倉 法律改正をお願いするからには、そういう方法論も検討しておく必要があるでしょうね。案外大変だと思いますが。

ネットワーク体制の見直し

福嘉 法律改正に備えてという点で、臓器提供が増えたときに、移植医も含めて、ネットワークのマンパワーを補強しておかないと大変なことになると思います。増えたドナーに対応できるだけのコーディネーターを確保することは容易ではありません。養成するのに時間がかかりますから。

中谷 確かに、現状は極めて少ない臓器提供を確実に移植に結びつけていく体制として確立されていますが、数をこなす体制にはなっていない。

白倉 いま年間5例、6例だからいいけれど、これが、20例、30例になったら大変ですよ。ネットワークがパンクすることもあります。

福嘉 いまのシステムでは無理だと思いますね。マンパワーの養成も必要ですが、ネットワーク機能の拡充に必要な予算をどうするかというこ

とも考えておく必要がある。

中谷 心臓移植実施施設サイドをみても同様の問題が出てくるでしょう。同時に2例移植できる施設はあっても、立て続けに3例は困難です。

白倉 いまの施設数でたとえば10倍の提供があったらどうなりますか。大阪大学のように全臓器の待機患者を抱えているところはそれぞれの騒ぎじゃないことになりそうです。それだけでなく3臓器、4臓器、同じドナーから提供されることがあるのに、提供が同時に複数例あったら……。そうなると実施する施設のことも考えておかないといけない。体制の抜本的見直しが必要ということになります。

福富 そういう意味では、東北大学と九州大学で心臓移植がはじまったことはすごく大きい。

宮本 今回、世界の現況を調べさせていただきましたが、実施施設で年間20例未満のところは3/4ぐらいなのですね。17例、18例コンスタントに実施している施設の成績はよいが、年間1例、2例しか移植していない施設の成績がわるいというデータが出ています。適切な施設数や地域の考慮が重要です。

白倉 UNOSの施設認定基準をみると、そのあたりがかなり綿密に考慮されていると感じます。一定以上の生存率を確保できない施設は翌年認定を取り消される仕組み、取り消された施設の待機患者の安全・権利の確保、改善勧告、再認定の基準と手続きなど、詳細に規定されています。

宮本 成績がわるい施設にはやらせないというのがすごいですね。

福富 アメリカのその基準をそのまま日本に当てはめることはできません。年間複数例の心臓移植実施施設が2施設しかなくて、7施設でやって

いますが、十分な成績が出せていますから……。

中谷 先ほどのアメリカの統計に関連して、1990年代半ばのJAMA誌の論文では心臓移植の施行数と成績を比較していました。そのなかで小児の心臓移植施設では、年間平均9.5例あれば良好な成績を示していました。大体1カ月半のスパンで回ってくる計算です。

これまでの経験から考えると、これくらいのペースがよいように思います。

福富 腎臓を提供した方の家族に対するアンケート調査によると、「腎臓以外の臓器も提供してもよかったか」という質問に対して、約3割は「よい」という結果でした。ということは、臓器移植法がもし変わったら、脳死臓器提供が腎臓提供数の3割程度増えるということになる。昨年の腎臓提供は100例だったので、脳死臓器提供は30例になるというのが予想なんです。30例なら、いまの施設でも問題なく受けられると思うのですね。

さらに教育が進んだときにどうかということまでは試算できていませんが……。

宮本 現在の施設数で十分いけるという分析を含めて、体制の見直しが必要です。

白倉 以上、現実に起こっている課題は大体出尽くしたと思いますが、「法律が改正されたら……」といった、仮定の課題はまだまだあるような気がします。たとえば、保険診療の問題、レシピエントコーディネーターやソーシャルワーカーを専任化できる制度などです。

本日は、臓器移植法の改正が成るという前提で、現在および近未来の心臓移植にまつわる課題・難題をお話いただきました。まとまりませんが、このあたりで終わらせていただきます。

人工心臓

国立循環器病センター 臓器移植部
中谷 武嗣

1. はじめに

重症心不全に対する治療法の進歩に伴い治療成績は向上してきた。しかし、心筋障害が高度な症例に対しては、心臓ポンプ機能の機械的補助や代行が必要となり、治療選択として心臓移植や人工心臓が考慮される。心臓移植は、全世界でこれまでに6.6万例以上に行われ、その一年生存率は80%以上で、移植者の50%が9.4年以上生存している。また、生存者の90%以上は、活動制限のない生活を営んでおり、QOLも良好である。しかし、心臓移植を行なうためには適当なドナー心が必要で、施行数に限界がある。これに対し、人工心臓は必要な時に行える治療手段として期待されており、心臓移植の代替治療法となり得るシステムの開発が進められている。本稿で、人工心臓の現況を概説する。

2. 人工心臓のタイプと構成要素

1) タイプ

人工心臓には、自然心臓を温存し自己心臓近傍に設置する補助人工心臓 (ventricular assist system: VASあるいはventricular assist



なかたに たけし：昭和51年3月神戸大学医学部卒業。昭和51年4月大阪大学医学部第一外科入局。昭和52年7月 国立呉病院勤務。昭和55年8月大阪大学医学部附属病院中央手術部医員。昭和57年6月国立循環器病センター研究所人工臓器部研究員。平成元年6月同研究所生体工学部研究室長（病院心臓血管外科併任）。平成9年10月同病院心臓移植対策室室長補佐。平成11年7月（研究所）実験治療開発部長（病院）心臓血管外科併任。平成12年10月～現在（病院）臓器移植部長（研究所実験治療開発部長併任）。

device:VAD) と、自然心臓を摘出しその部位に機械的心臓を埋込みポンプ機能を置換する全置換型人工心臓 (total artificial heart: TAH) がある。

また、血液ポンプの設置部位により、体外に設置するタイプ (図1) と、体内に植え込むタイプがある (図2,3)。なお、後者では制御装置やエネルギー系を体外に設置する携帯型 (図2) と、基本構成要素はすべて体内に収納し、経皮伝送システムでエネルギーや制御を行う完全埋込み型 (図3) がある。

2) 構成要素

人工心臓は、血液ポンプ、駆動アクチュエータ、駆動制御装置、エネルギー系、情報処理系、容量補償機構からなる。

2-1) 血液ポンプ

人工心臓用の血液ポンプには、自然心臓と同様の拍動流を拍出する拍動流ポンプ (pulsatile pump) と、拍動のない定常流を拍出する無拍動流ポンプ (non-pulsatile (rotary) pump) がある。前者には、図4の a, b, c, e に示すようなダイアフラム型 (Diaphragm type), サック型 (Sac type), チューブ型 (Tube type), プッシャープレート型 (Pusher-plate type) があり、流入側および流出側に逆流防止のために人工弁が取り付けられている。後者には、図4の d に示すインペラの回転により遠心力で血液を拍出する遠心ポンプ (Centrifugal pump) や、図5、図6に示すようなスクリーやプロ

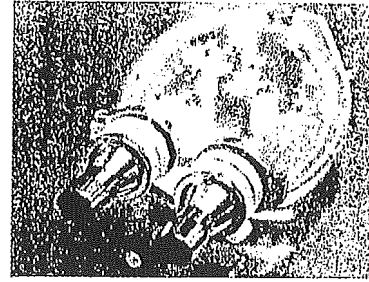
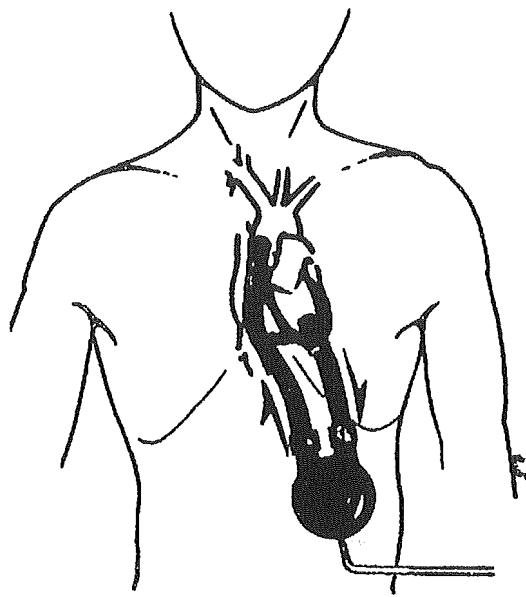


図1：体外設置型左心補助人工心臓
 左：左室脱血方式装着図
 右：東洋紡製国立循環器病センター型 VAS
 上：血液ポンプ
 下：制御駆動装置 (VCT-50)

ペラのようにインペラの回転により軸方向に血液を拍出する軸流ポンプ (Axial flow pump) がある。この無拍動流ポンプは、拍動流ポンプのように人工弁を必要とせず、また容量補償機構も不要であるため、小型化が可能である。

2-2) 駆動法

人工心臓の駆動法には、空気圧 (Pneumatic) 方式、電気-機械 (Electro-mechanical) 方式および電気-流体 (Electro-hydraulic) 方式がある。空気圧方式では、空気の陽圧と陰圧によりダイアフラムやチューブを動かし血液を駆動する。電気-機械方式では、ブラシレス DC モータ (Brushless DC motor) による回転運動をカムやボールネジなどにより往復運動に変換して血液拍出を行う。また、リニアモータにより往復運動を作るシステムも検討されている。電気-機械方式には電磁石を利用して往復運動を作り出すソレノイド (Solenoid) 駆動法を用いる人工心臓も臨床応用されている。電気-流体方式では各種の電動ポンプによる油圧を用いて駆動する。

2-3) 駆動制御法

自然心臓を温存する補助人工心臓においては、自然心臓の駆動と合わせて駆動する方式と、自然心臓とは独立して駆動する方法がある。前者では、自然心臓の拡張期に駆動する Counterpulsation 駆動が行なわれ、これまでは心電図同期方式が採用されてきた。後で述べる Novacor LVAS では filling 状態のモニタリングに基づく fill rate trigger mode が装備されている。後者には、駆動レートを自然心臓拍動数とは別個に設定する固有 (Internal) モードと、血液ポンプへの血液の充満および拍出を最大にする最大拡張-最大収縮 (Full-Fill to Full-Empty) モードがある。

3. 人工心臓の開発および臨床応用の現状

人工心臓の開発は、まず 1957 年に Akutsu, Kolf により TAH の動物実験が行われ、その翌年 Kusserow により VAS の実験が行われた。1962 年には Denins によりローラーポンプを用

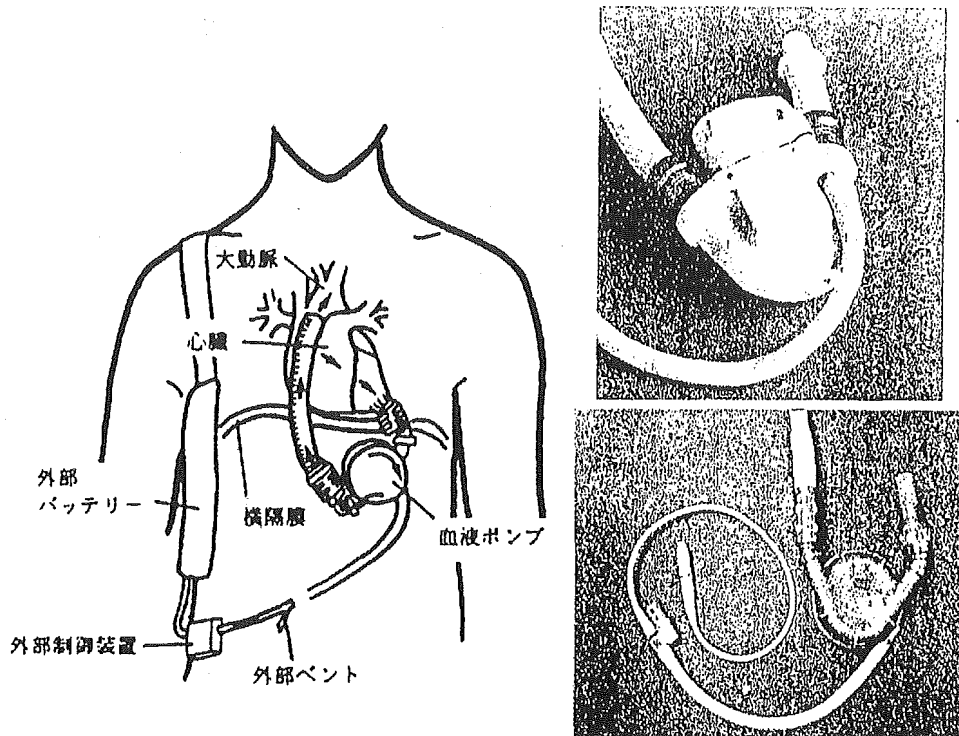


図2：体外植え込み型左心補助人工心臓

左：装着図

右：体内植え込み携帯型

上：Worldheart 社製 Novacor LVAS

下：Thoratec 社製 HeartMate Vented Electric (VE) LVAS

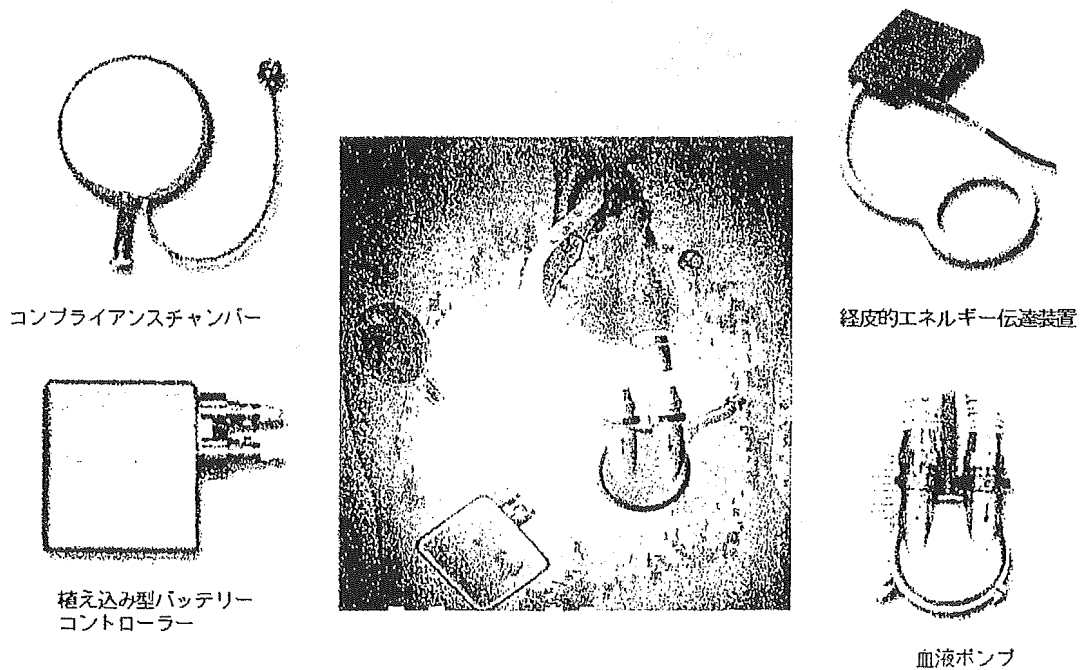


図3：完全体内収納型LVAS (Lion Heart)

いた左心補助が行われ、翌63年にはDeBakeyにより空気圧駆動ダイヤフラム型VASによる

左心補助の臨床応用がなされた。また、TAHは1969年に心臓移植のブリッジとして臨床応

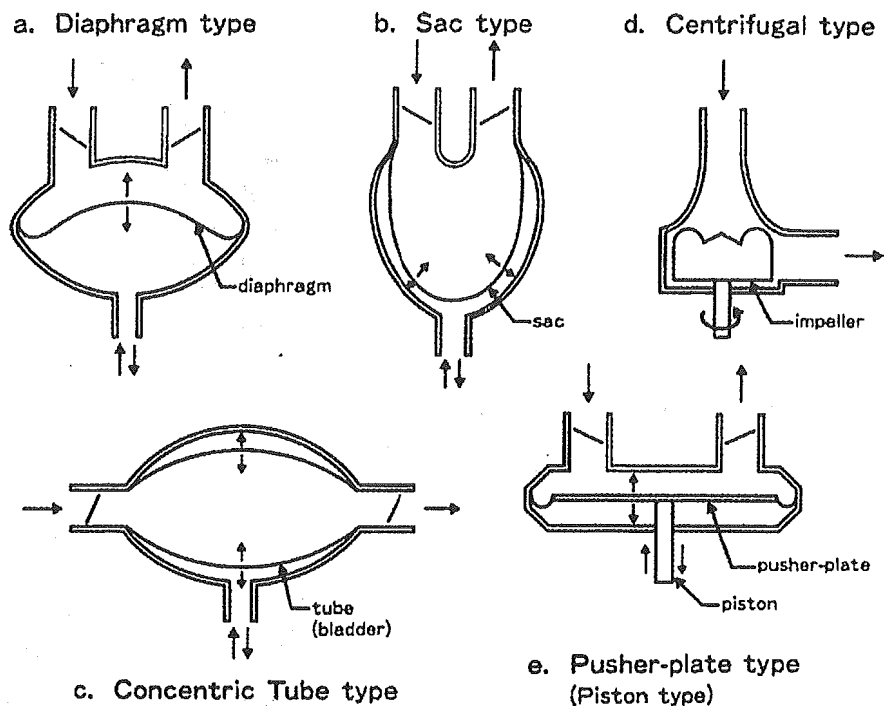


図4：各種血液ポンプ

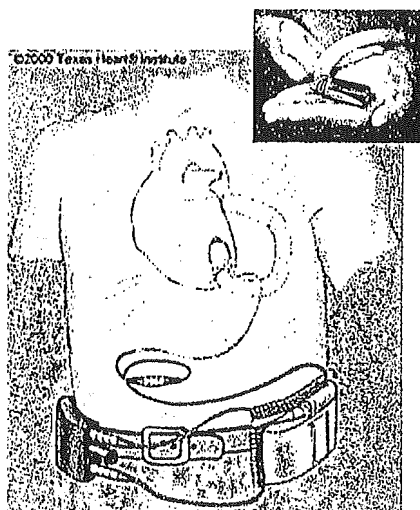
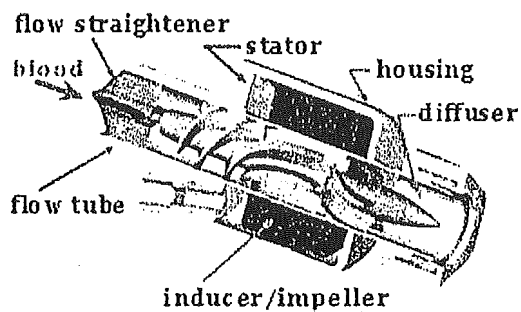


図5：各種軸流型 LVAS (左上：Micromed 社製 DeBakey VAD, 左下：ベルリンハート社製 Incor, 右：Jarvik 2000)

用が開始された。

1) 拍動流型補助人工心臓

(a) 血液ポンプ体外設置型

体外設置型 VAS は、急性重症心不全に対す

る 1 ヶ月程度の使用を目的として開発が進められた。駆動法としては、制御が簡単で信頼性の高い空気圧駆動方式が用いられ、拍動型血液ポンプ、制御駆動装置とも体外に設置される。

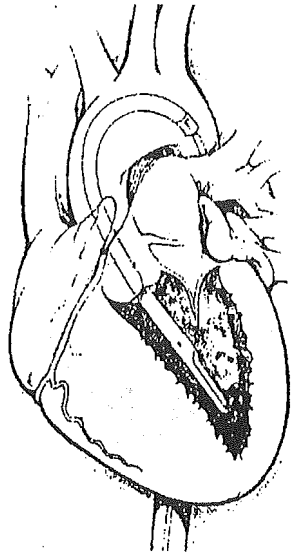


図6：大動脈内軸流血液ポンプ

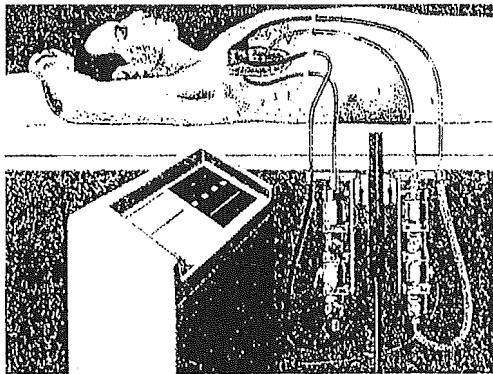
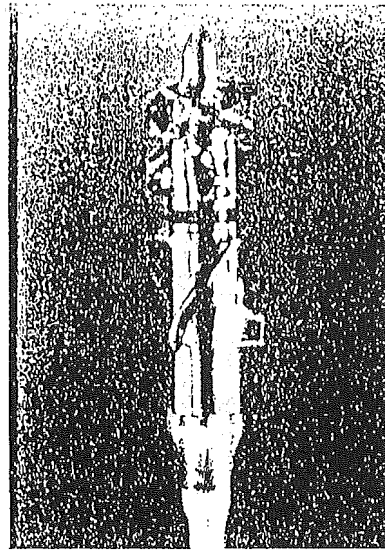


図7：Abiomed社製BVS-5000

我が国では日本ゼオン/アイシン精機製東京大学型および東洋紡績製国立循環器病センター型1の開発が行われ、世界に先駆けて1994年4月から健康保険で認められるようになった。米国ではPierce-Donachy型(Thoratec製)²およびBVS 5000(Abiomed製)³(図7)が、ドイツではBerlin大学型が各々開発されている。BVS 5000は図7に示すように血液ポンプを体から離れて設置するためベッド上での管理となる。他のシステムでは、血液ポンプは体に接して設置するため、歩行など可能である。また、Thoratec製やBerlin大学型は、最近装着患者のQOL改善を図るためにポータブル型制御駆動装置の臨床応用が行われ、我が国でも当センター研究所で小型駆動装置の開発を進めている。

東洋紡製国循環型の血液ポンプは、抗血栓性および機械的耐久性に優れたセグメント化ポ

リウレタン製のダイアフラム型(図1右上)で、1回拍出量は70 ml、最大拍出量は7l/minで、制御駆動装置は、固有レート、心電図同期が可能で、最新型のVCT-50では病棟や病院内であれば歩行可能である(図1左下)。また、従来左房脱血方式が採用されていたが、最近では図1左に示す左室脱血方式が導入されている。

(b) 血液ポンプ体内設置型

2種のタイプが広く臨床応用されており、一つは、プッシャープレート型のThoratec製HeartMate LVADで、空気圧駆動駆動装置体外設置型(Implantable pneumatic type (IP))とモータ駆動携帯型(Vented Electric type (VE))(図2右下(HeartMate-I))がある^{4,5}。また、ソレノイド駆動プッシャープレート型として、WorldHeart社製Novacor LVASがあり、駆動装置体外設置型で臨床応用が開始され、現在では携帯型が用いられる(図2右上)⁶。両者とも、体格が70kg前後の人への装着を想定して開発されたものであり、体格の小さい人への応用は困難である。

(c) 体内完全埋込み型

モータ駆動プッシャープレート型のArrow社製LionHeartが、ヨーロッパおよび米国で臨床応用が開始されている(図3)。完全埋込み型においては、血液の拍動を円滑に行うため



図8：全置換型人工心臓 (AbioCor)

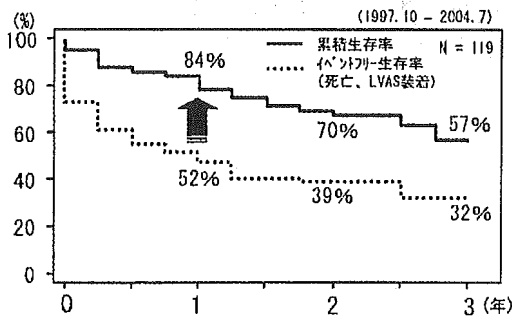
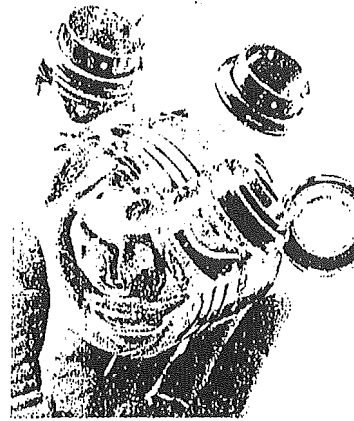


図9：心臓移植適応者のイベントフリー生存率 (1997年10月から2004年7月までの検討例)

に血液ポンプにおける血液室の容積変化に応じて変化する空気室側の容積の変動を代償するシステムが必要で、コンプライアンスチャンパー (図6左上) と呼ばれる容量補償機構も体内に埋込まれている。

(c) 拍動流 VAS のわが国における臨床応用の現況

日本臨床補助人工心臓研究会における2004年度レジストリーでは、697例に対しVASが適応されている。その内心筋症に対する適応は1992年から開始され、現在では219例に達している。システムは東洋紡製左室脱血型が98例で、他は東洋紡左房脱血型63例、ゼオン製15例、Novacor LVAS19例、HeartMate-IP LVAD17例、HeartMate-VE7例であった。施行日数は平均228 (最長1245) 日で、1年以上の補助例が33例であった。また、東洋紡左室脱血型では平均303 (最長1245) 日であった。移植へ至った症例は28例 (国内15例、渡

航13例) あり、34例では自己心機能が改善し、VASより離脱した。

これまでに我が国で施行された心臓移植は27例であるが、その内19例はLVAS施行例 (最長1227日) で、13例が1年以上の補助例であった。用いられたシステムは、東洋紡製13例、Novacor LVAS2例、HeartMate-IP2例、HeartMate-VE2例であった。

当施設における慢性心不全急性増悪例に対するLVAS適応例はこれまでに72例あり、その補助期間は平均401日、最長1245日で、2年以上補助例が14例ある。内19例が平均523日の補助後心臓移植 (国内11例、渡航8例) され、8例が平均149日後に離脱し、12例が施行中 (平均408日) で、33例が平均388日の補助後死亡した。なお、離脱8例中7例は計画的に離脱したが、全例生存し最長11年を越えている。また、当施設で心臓移植適応ありと判定した患者119例の1年および3年累積生存率をみると各々84%および57%であるが、LVAS装着および死亡のイベントフリー生存率をみると各々52%および32%であり、LVASによる生存率の著明な改善が認められた (図9)。

2) 拍動流型全置換型人工心臓

Utah大学で開発されたポリウレタン製の血液ポンプを有する空気圧駆動ダイアフラム型のJarvik型が、1982年から臨床応用された。1980年代後半には心臓移植へのブリッジとして積極的に適応され、Symbion社で製造され

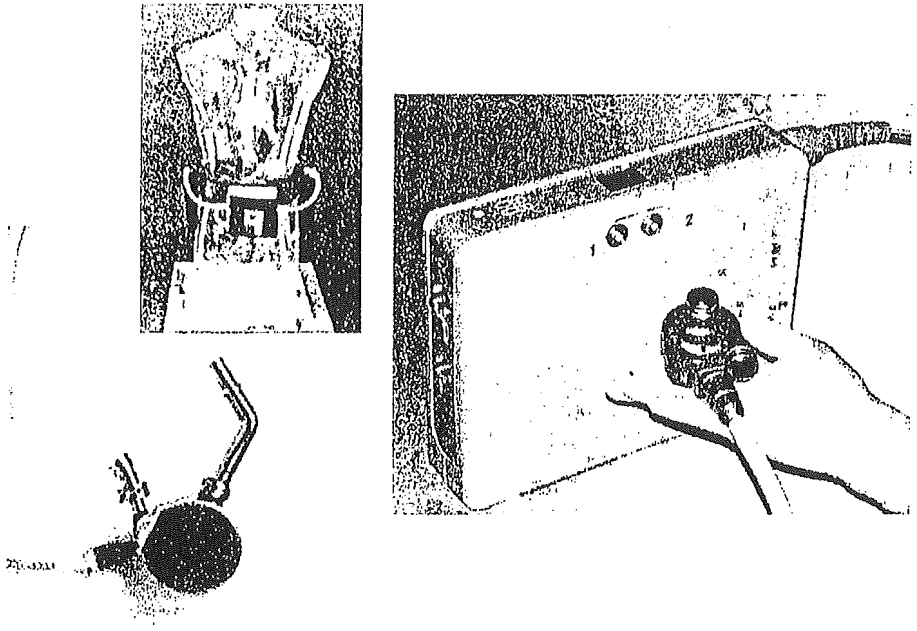
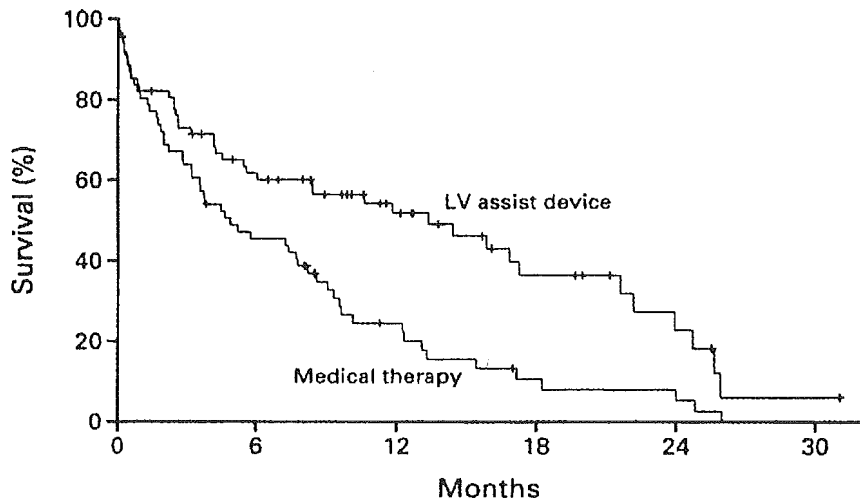


図 10：我が国で開発された遠心ポンプによる体内植え込み型左心人工心臓

左：Terumo 社製 DuraHeart
 右：SunMedical 社製 EvaHeart



No. AT RISK

LV assist device	68	38	22	11	5	1
Medical therapy	61	27	11	4	3	0

図 11：REMATCHstudy 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 4 より）

ていたが、製造上の問題で中止された。その後、CardioWest 社で製品化し、現在も両心不全例の心臓移植待機患者例に適応されている。

米国では完全埋込み型の開発が進められ、電気-流体方式の Abiomed 社製 Abio Cor（図 8）の臨床応用が、心臓移植の対象とならない

生命予後が短期間と考えられる症例を対象に行われている⁷⁾。

また、AbioCor 以外にも、当センター研究所を含め米国、韓国、日本で開発が行なわれている。

3) 無拍動流型人工心臓

Cleveland Clinic から無拍動流血液ポンプでも、動物が3ヵ月生存したことが報告されたから、無拍動流血液ポンプが注目されるようになった。臨床的には、心臓手術後の短期左心補助やPCPSに用いる血液ポンプとして、短期間の使用を目的として開発された円錐型のコーンが回転するBio-Pumpや、インペラ型のSarns社製ポンプが使用されてきた⁸。通常2日前後でポンプの交換が行われ、長期の使用は困難であったが、症例によっては1ヵ月程度の補助が行われた。

最近では、拍動流で必要とされる人工弁が不要であること、定常状態の駆動を行うため耐久性が向上する可能性があること、ポンプの小型が可能で、容量補償機構が不要であることより体格の小さな患者への応用も容易なシステムとなることなどより、世界の多くのチームが開発を進めている。

無拍動流ポンプの臨床応用におけるエポックメイキングなシステムとして、開胸操作を必要とせず血液ポンプ本体を大動脈内に留置する大動脈内軸流血液ポンプ(Hemopump)がある(図6)⁹。これは、シリコンラバー製の脱血カニューーラを、大腿動脈に縫着した人工血管を介して透視下に大動脈、大動脈弁経由で左心室まで挿入する。大動脈にあるカニューーラの他端に軸流ポンプを組み込み、体外の駆動装置からケーブルを介して1.5万~2.7万回/分の高速回転を行なうことで、カニューーラを通じて左心室から大動脈内へ血液を汲み上げる構造である。大動脈圧により異なるが、21Fのものでは3~3.5L/分前後の流量を得ることができる。また、挿入を容易にするため、14Fのものが開発された。しかし、高速回転を行なうため、ケーブルの損傷などの問題があることや、全く新しいシステムであるため、FDAの認可を得るに至らなかった。

その後、軸流ポンプとして、左室心尖部に血液ポンプを留置するJarvik 2000¹⁰(図4右)や、左室心尖脱血方式のMicromed社製DeBakey VAD(図4左上)、ベルリンハート社製のIncor(図4左下)、Thoratec社製の

HeartMate-IIなどの臨床応用が開始され、1年以上の補助例もみられるようになった。これらの軸流ポンプは高速回転を必要とするため、その耐久性に問題があると考えられている。

また、長期使用に優れているとされる遠心ポンプについては、米国Thoratec社製HeartMate-III、我が国で開発が進められたテルモ社DuraHeart(図10左)やサンメディカル社製EVAHEART(図10右)などの開発が進められ、DuraHeartはドイツで昨年より臨床応用が開始され、EVAHEARTはわが国での治験が開始されたところである。

なお、無拍動流血液ポンプを用いた長期補助による生理学的な影響は今後の課題であり、動物実験では拍動がなくなることにより大動脈壁に形態学的な変化が起こることも報告されており¹¹、臨床応用において検討が必要である。

4) 今後の展望

重症心不全で心臓ポンプ機能の置換を必要とする患者は米国では数万人、我が国でも数千人と想定される。成績が良好な心臓移植を適応するには、適当なドナー心が必要であり、その施行数は限られる。このため、心臓移植の代替となる人工心臓の開発が望まれている。最近、心臓移植の適応とならない末期心不全患者に対し、HeartMate-VEと内科的治療の成績を比較する無作為臨床試験が行われ、HeartMate-VE装着患者の成績がよかったことが報告され(図11)¹²。米国では最近destination therapyとして保険でも認められるようになり、末期心不全に対する治療手段として人工心臓が期待されている。しかし、人工心臓が心臓移植と同等の代替治療となるためには、長期の抗血栓性、生体適合性、安全性、信頼性、耐久性、および長期におよび安定した計測・制御機構やエネルギーシステムなど、未だ解決すべき問題がある。我が国においても、心臓移植の定着化を図りながら、代替治療法としての人工心臓の開発およびその臨床応用を目指す必要がある¹³。

文献

- 1) Takano H, Nakatani T: Ventricular assist systems: Experience in Japan with Toyobo pump and Zeon Pump. *Ann Thorac Surg* 61:317-22 (1996)
- 2) Pennington DG, McBride LR, Swartz MT, et al: Use of Pierce-Donachy ventricular assist device in patients with cardiogenic shock after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 47:130-5 (1989)
- 3) Jett GK: Abiomed BVS 5000: Experience and potential advantages. *Ann Thorac Surg* 61:301-4 (1996)
- 4) Frazier OH et al: Multicenter clinical evaluation of the heartmate 1000 IP left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 53:1080 (1992)
- 5) Maher TR, Butler KC, Poirier et al. HeartMate left ventricular assist devices: A multigeneration of implanted blood pumps. *Artificial Organs* 2001; 25 : 422-426.
- 6) Portner PM.: A totally implantable heart assist system: The Novacor program. *Heart Replacement*. (ed) Akutsu T, Koyanagi H. 71-80 Springer-Verlag. Tokyo. (1993)
- 7) Dowling RD, Gray J, Laman A, Etoch SW et al.: Initial experience with the AvioCor implantable replacement heart system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:131-141, 2004.
- 8) Joyce LD et al.: Experience with generally accepted centrifugal pumps: Personal and collective experience. *Ann Thorac Surg* 61:287-90 (1996)
- 9) Frazier OH, et al.: First human use of the Hemopump, a catheter-mounted ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 49:299-304 (1990)
- 10) Frazier OH, Shan NA, Myers TJ et al.: Use of flowmaker (Jarvik 2000) left ventricular assist device for destination therapy and bridging to transplantation. *Cardiology* 101:111-116, 2004.
- 11) Nishimura T et al.: Prolonged nonpulsatile left heart bypass with reduced systemic pulse pressure causes morphological changes in the aortic wall. *Artificial Organs* 22:405-410, 1998.
- 12) 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* 2001;345:1435-43.
- 13) 中谷武嗣。補助人工心臓。日本内科学会雑誌 94:111-118, 2005

重症心不全に対する幹細胞による 心筋再生療法の開発

Development of regeneration of myocardium using stem cells for profound heart failure

Keywords

細胞移植
骨髄単核球細胞
間葉系幹細胞
環境因子
血管新生

中谷 武嗣¹⁾ 富田 伸司²⁾ 永谷 憲歳³⁾

- 1) 国立循環器病センター臓器移植部
- 2) 独立行政法人国立病院機構 長良医療センター心臓血管外科
- 3) 国立循環器病センター再生医療部

Summary

Researches of cell-based therapy for profound heart failure are expanded to the regeneration of myocardium. Bone marrow cells are advantageous for exogenous cell transplantation because of autologous source, capability of regeneration of myocardium and induction of angiogenesis. Endogenous-stem cell therapy might be a promising strategy for treating failing heart.

はじめに

重症心不全に対して各種治療が行われるが、広範囲に心筋障害をきたした症例においては、自己心のみによる回復は困難である。このような症例に対しては、心臓移植や人工心臓の適応が考慮される。心臓移植は、国際レジストリーではすでに6.6万例以上施行されており、50%生存率は9.4年に達している。また、わが国においても臓器移植法施行後、すでに27例の心臓移植が行われ、良好な成績を示している。しかし、心臓移植では適当なドナー心が必要であり、その施行数には限界がある。また、人工心臓は、拍動型に加え最近では連続流ポンプも導入され、補助期間および生活の質も向上し、心臓移植の適応とされない患者に対する destination therapy としても認められるようになってきた。しかし、感染症や血栓塞栓症など、いまだ解決すべき

Nakatani, Takeshi¹⁾ / Tomita, Shinji²⁾ / Nagaya, Noritoshi³⁾

- 1) Department of Organ Transplantation, National Cardiovascular Center
 - 2) Department of Cardiovascular Surgery, National Hospital Organization Nagara Medical Center
 - 3) Department of Regenerative Medicine and Tissue Engineering, National Cardiovascular Center
- E-mail : tnakatan@res.nccc.go.jp

問題が残されている。

自己組織を用いた重症心不全治療法として、自己骨格筋を用いる心筋形成術の開発研究が行われ、臨床応用もされたが、補助能力に限界があり普及するに至らなかった。その中で、Marelliらのグループは、骨格筋細胞を心筋へ移植する研究を開始し、心臓への細胞移植が目目されるようになった¹⁾。

その後、各種の細胞を用いた研究が行われてきたが、本稿では、我々の研究してきた骨髄細胞による心筋再生療法を中心に述べる。

外因性細胞移植(exogenous cell transplantation)

骨髄には多くの造血幹細胞のみならず間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell: MSC)があり、このMSCから骨、軟骨、脂肪細胞が分化誘導される。1999年になると、5-azacytidine処理を行うことにより、骨髄細胞から心筋細胞が分化誘導されることが報告された²⁾。さらに2000年には、環境因子(cardiac milieu)が、骨髄細胞の心筋への分化に重要であることが示された³⁾。そこで、環境因子として細胞の直接接触を検討した⁴⁾。ラット新生仔心筋細胞を宿主心筋(CM)とし、GFP(green fluorescent protein)遺伝子組み換えマウス由来骨髄細胞(GFP-BMC)を移植細胞として、共培養実験系を作製した。CMとGFP-BMCとの間に隔壁を置いたdouble chamber培養では、GFP-BMCに変化を認めな

かった。これに対し、CMとGFP-BMCを混合した共培養系では、GFP-BMCの一部が2日後からCMと同期収縮を開始した。また、免疫組織染色により検討すると、1日後にはmyosin heavy chain-slowが、2日後にはコネキシン43と心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)が、4日後にはトロポニンIが経時的に各々発現し、さらに増強した。myosin heavy chain-slow陽性細胞は5日後において約2.5%になった。この検討より、骨髄細胞が心筋へ分化するには、ホストの心筋細胞との直接接触が重要であることが明らかになった。さらに、循環しているヒト骨髄細胞が心筋細胞に分化し得ることも報告された⁵⁾。この共培養の効果に対して、2002年に細胞融合(cell fusion)が問題提起され、TeradaらはES細胞とGFP-BMCを共培養した場合、GFP発現細胞が分化増殖するようであるが、その細胞核内にはES細胞由来のDNAも含まれていたと報告した⁶⁾。しかし、その後の研究報告では、細胞融合の割合は低いとされている。また、我々の実験で示されたように、共培養においては心筋細胞の特性を経時的に獲得しており、融合のみとは考えられない。また、成人心臓からの心臓前駆細胞は、宿主細胞への細胞融合があってもなくてもほぼ同様に心筋細胞に分化することが報告されており⁷⁾、さらに検討が必要である。

骨髄細胞による心筋再生療法の有効性について、拡張型心筋症に対する効

果の研究は少ない。そこで、ラットを用い、心機能改善効果を検討した⁸⁾。ラットドキシソルピシン不全心モデルを作製し、骨髄単核球細胞(bone marrow mononuclear cell: BMMNC)移植群、生理食塩水注入群、sham手術群の3群において、移植4週間後に心エコーおよびLangendorff灌流装置にて心機能を測定し、合わせて心重量と腹水量を測定した。その結果、BMMNC移植群は、心エコー検査において心筋壁厚が有意に維持され、心筋壁厚/内腔比も高値であった。また、Langendorff灌流装置による検討では、他群に比しdeveloped pressureが有意に高値で、end-diastolic pressureは低値であった。心重量も有意に大きく、腹水量は有意に少量であった。この結果、ラットによるドキシソルピシン心筋症モデルにおいてBMMNC移植は有効であることが示され、臨床応用の可能性が示唆された。

また、骨髄細胞による血管新生に関して、Asaharaらは、1997年に末梢血に骨髄由来の血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cells: EPC)があり、このEPCが虚血心筋における脈管新生(vasculogenesis)と血管新生(angiogenesis)に貢献していると報告した⁹⁾。さらに、Shintaniらは、BMMNCが虚血肢における血管新生をもたらすことを報告した¹⁰⁾。このBMMNCによる血管再生療法は、わが国において注目され、積極的に臨床応用が行われ、その安全性と有効性が示された。さらに、血管新生に骨髄細胞からのサイトカイ