

Relationship Between Acute Rejection and Cyclosporine or Mycophenolic Acid Levels in Japanese Heart Transplantation

Kyoichi Wada, BS; Mitsutaka Takada, PhD**; Takashi Ueda, BS†; Hiroyuki Ochi, BS; Takeshi Kotake, PhD; Hideki Morishita, BS; Akihisa Hanatani, MD*; Takeshi Nakatani, MD*

Background Cyclosporine (CsA), Mycophenolate mofetil (MMF) and prednisolone (PSL) are widely used for the prevention of acute rejection after heart transplantation. Recently, the serum concentration–time curves (AUC) of CsA and MMF have been demonstrated to be precise predictors of acute rejection.

Methods and Results Fourteen heart transplant patients were treated concomitantly with CsA, MMF, and PSL between May 1999 and November 2005 at the National Cardiovascular Center and of them 3 had acute rejection episodes [International Society for Heart & Lung Transplantation grade 3a]. Two patients (man in his 30s; woman in her 40s) had acute rejection with a mycophenolic acid (MPA) $AUC_{0-12h} < 30 \mu g \cdot h \cdot ml^{-1}$ and low CsA AUC (AUC_{0-4h} ; 2,408 $ng \cdot h \cdot ml^{-1}$, 1,735 $ng \cdot h \cdot ml^{-1}$). However, 1 patient (man in his 30s) with a high CsA AUC_{0-4h} (4,019 $ng \cdot h \cdot ml^{-1}$) did not develop cardiac allograft rejection even if the MMF was temporarily stopped. These 3 patients were investigated to evaluate the relationship between acute rejection and pharmacokinetic parameters, including the CsA C_0 , C_2 , AUC_{0-4h} and MPA AUC_{0-12h} .

Conclusions The findings suggest that a high CsA AUC_{0-4h} may prevent rejection of a cardiac allograft, even if MMF is stopped or drastically reduced. (Circ J 2007; 71: 289–293)

Key Words: Cyclosporine; Japanese heart transplantation; Mycophenolate mofetil; Serum concentration–time curve

A 3-drug combination therapy consisting of cyclosporine (CsA) or tacrolimus (FK) plus mycophenolate mofetil (MMF) and prednisolone (PSL) is commonly used for basic immunotherapy in heart transplant patients. At the National Cardiovascular Center (NCVC), approximately 30 heart transplant patients, including several from overseas, have received the 3-drug combination therapy, and its usefulness has been recognized.^{1,2} However, despite this treatment, some patients develop acute rejection. It is well known that, in order to obtain good clinical effects and to prevent acute rejection, it is important to monitor the blood levels of immunosuppressive agents. Generally, the trough level (C_0) has been used in such monitoring; however, in recent times, analysis of the full area under the curve (AUC) of CsA was demonstrated to be a precise predictor of acute rejection and graft survival.³ In addition, it was reported that in renal transplant patients, the AUC during the absorption phase (AUC_{0-4h}) was highly correlated with the full AUC and was a better marker for rejection and nephrotoxicity than the blood trough level.⁴ It has therefore come to be recognized that absorption profil-

ing is needed in order to monitor the CsA microemulsion (Neoral) more effectively.⁵⁻¹¹

After oral administration, MMF is rapidly and extensively absorbed and hydrolyzed to mycophenolic acid (MPA), the active immunosuppressive agent. Several studies have demonstrated a significant relationship between the MPA AUC and acute rejection.¹²⁻¹⁹ A low AUC in the first 6 months is associated with a high incidence of rejection,¹³ and recent reports suggest that a target of 30–60 $ng \cdot h \cdot ml^{-1}$ may be suitable during both the early post transplant period and later for maintenance therapy in heart transplant patients.^{3,14,18,19}

We present 3 Japanese heart transplant recipients who showed a correlation between the development of acute rejection and the relevant pharmacokinetic parameters, including the CsA AUC_{0-4h} , the 2h post-dose concentration (C_2) and the MPA AUC_{0-12h} .

Methods

Of 14 patients who had received the 3-drug combination therapy between May 1999 and November 2005, 3 had acute rejection episodes (International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) grade 3a). In 2 of them, blood levels of CsA and MMF were measured before and after the acute rejection episode. Among the remaining 11 patients who did not have acute rejection episodes, 1 patient stopped the MMF for a long period and only received a 2-drug therapy (CsA and PSL). The 2 patients who had acute rejection episodes and the 1 who did not have an acute rejection episode during withdrawal of MMF were enrolled.

(Received October 11, 2006; revised manuscript received November 28, 2006; accepted December 11, 2006)

Departments of Pharmacy, *Organ Transplantation, National Cardiovascular Center, Suita, **Division of Practical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University, Osakayama and †Department of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto Pharmaceutical University, Kyoto, Japan

Mailing address: Kyoichi Wada, BS, Department of Pharmacy, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita 565-0873, Japan. E-mail: kwada@hsp.ncvc.go.jp

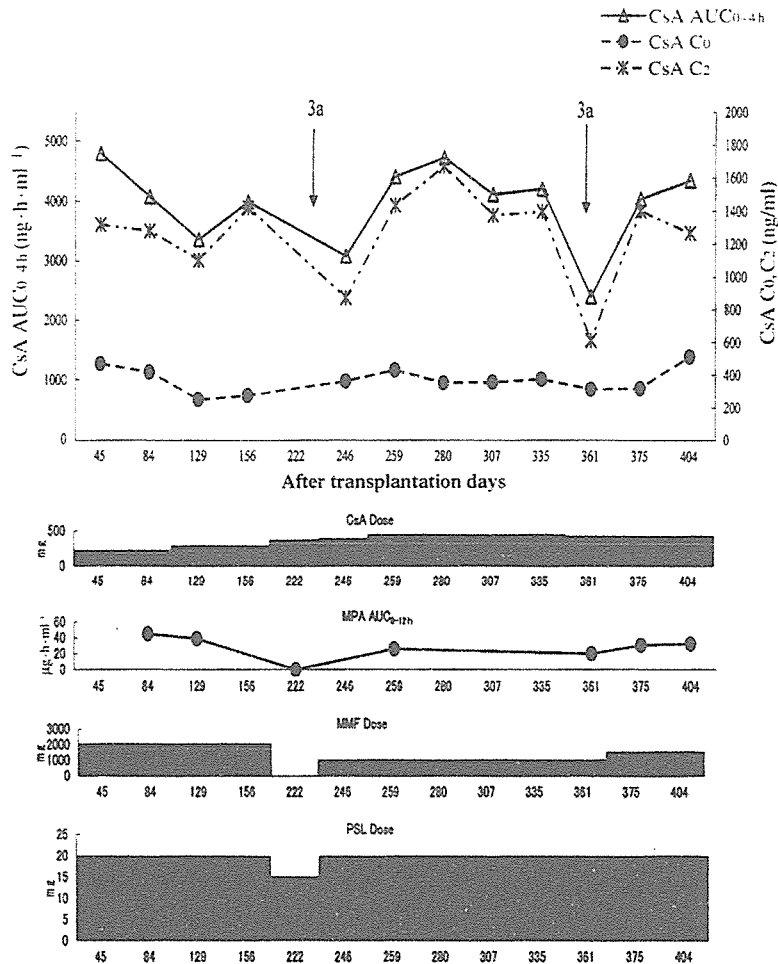


Fig 1. The blood concentration profiles of CsA and MPA, and the doses of CsA, MMF and PSL in patient 1. CsA, cyclosporine; AUC_{0-4h}, area under the curve during the absorption phase; C₀, measurement of whole blood trough levels; C₂, 2 h post-dose concentration; MPA, mycophenolic acid; MMF, mycophenolate mofetil; PSL, prednisolone.

Blood for calculating the AUC of CsA and MPA was sampled at 6 time points: before dosing and at 1, 2, 4, 6, and 12 h after dosing. Blood levels of CsA and MPA were measured by fluorescent polarization immunoassay (TDx, Abbott Japan Co, Ltd) and reverse-phase high-performance liquid chromatography²⁰ respectively. AUC was calculated using the trapezoidal method. The AUC_{0-4h} was calculated as:

$$AUC_{0-4h} = 1/2 \times \{(C_0 + C_1) \times 1\} + 1/2 \times \{(C_1 + C_2) \times 1\} + 1/2 \times \{(C_2 + C_4) \times 2\}$$

where C₁ is the 1 h post-dose concentration and C₄ is the 4 h post-dose concentration. All research procedures were conducted according to the institutional clinical research guidelines and all patients gave written informed consent concerning the disclosure of their clinical data.

Results

Patient 1 (Acute Rejection)

A man in his 30s man with dilated cardiomyopathy (DCM) as the underlying disease received a heart transplant under catecholamine treatment. At the time of transplantation, Human Leukocyte Antigen (HLA) (A, B, DR) compatibility was 0/6; cytomegalovirus (CMV) was (+) for the donor and (-) for the recipient. Initial immunosuppressive therapy was CsA, but the serum creatinine increased to 2.2 mg/dl, so CsA was discontinued from day 3 post-transplant and replaced with orthoclone-OKT3. After renal func-

tion improved, CsA was re-administered with the addition of MMF and PSL.

The blood concentration profiles of CsA and MPA, and the doses of CsA, MMF and PSL are shown in Fig 1. The patient took oral ganciclovir (1,500 mg/day) to prevent CMV infection; however, on day 169 post-transplant, the CMV-polymerase chain reaction test showed a copy number of 1,900 and the antigenemia assay was positive. The patient was therefore hospitalized and ganciclovir injection therapy (10 mg·kg⁻¹·day⁻¹) was started.

The patient's leukocyte count decreased to 1,900/ μ l, which was an adverse reaction caused by ganciclovir and MMF. Therefore, both the ganciclovir injection and MMF (2 g/day) were stopped. The dose of CsA was increased from 300 to 360 mg. After that, on day 222 post-transplant, ISHLT grade 3a acute rejection was confirmed by myocardial biopsy. The CsA dose was 360 mg/day, MMF administration had ceased, and the dose of PSL was 15 mg/day. At this time, blood levels of CsA and MMF were not measured. Three-day pulse therapy with methyl prednisolone (MP, 1 g/day) was instituted, followed by an increase in the doses of CsA and PSL to 380 and 20 mg/day, respectively. MMF treatment was reinstated at 1 g/day. After 2 weeks, a myocardial biopsy showed improvement in the acute rejection, which was ISHLT grade 2. The target C₀ value of CsA was set at approximately 300 ng/ml.

On day 361 post-transplant, myocardial biopsy again revealed acute rejection of ISHLT grade 3a. The dose of CsA

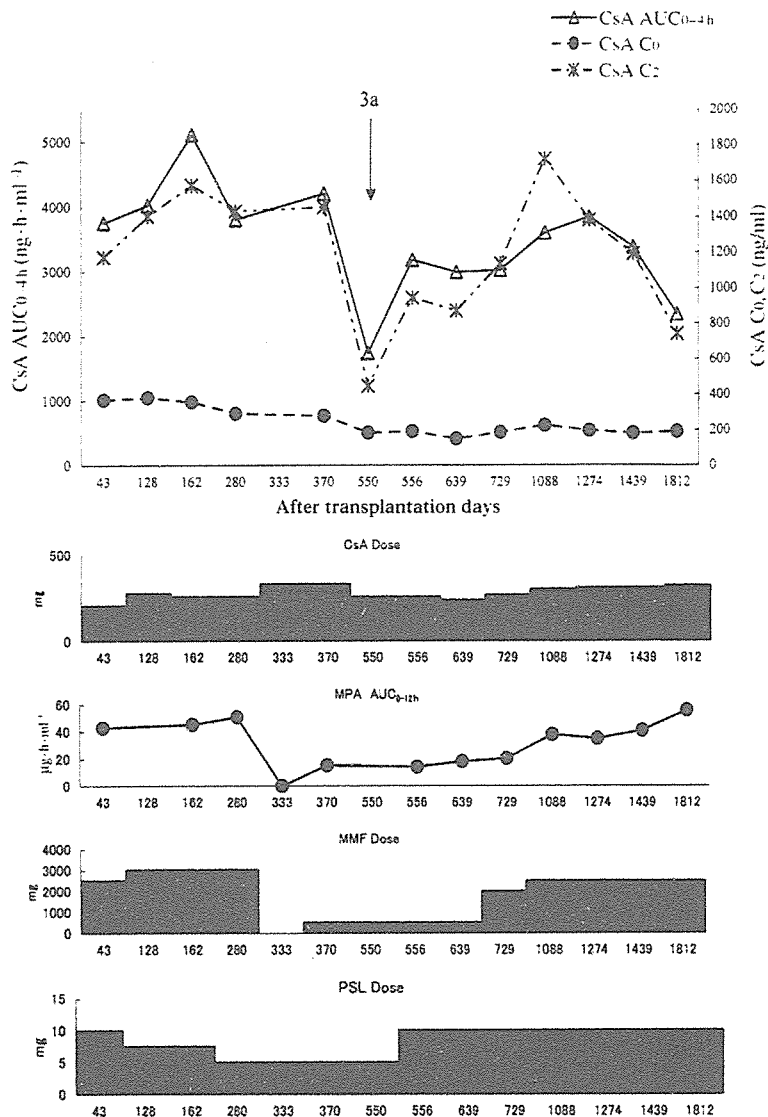


Fig 2. The blood concentration profiles of CsA and MPA, and the doses of CsA, MMF and PSL in patient 2.

was at 420 mg/day, C_0 at 308 ng/ml, C_2 at 607 ng/ml, and the AUC_{0-4h} at 2,408 ng·h·ml⁻¹; the dose of MMF was 1 g/day, AUC_{0-12h} of MPA was 20.8 µg·h·ml⁻¹, and the dose of PSL was at 20 mg/day. The grade of acute rejection improved following a 3-day course of pulse therapy with MP at 1 g/day. The C_0 of CsA was at the target level with few variations, but despite that, acute rejection of ISHLT grade 3a occurred twice, and the patient sustained a pressure fracture of a vertebra because of PSL. In view of these findings, CsA was changed to FK.

Patient 2 (Acute Rejection)

A woman in her 40s with DCM as the underlying disease underwent cardiac transplantation after being on a NCV extracorporeal left ventricular assist system (LVAS) (Toyobo, Tokyo, Japan)²¹ HLA (A, B, DR) compatibility was 2/6, and CMV antibody was (+) for the donor and (+) for the recipient. At the time of the transplant, Panel Reactive Antibody was (-), as the cross-match test. Specific anti-HLA antibodies against the donor were found in the recipient. In addition, owing to concern about the possibility of a renal function disorder because of long-term use of the LVAS, immunosuppressive therapy was begun with

OKT-3, then switched to the 3-drug combination therapy.

The blood concentration profiles of CsA and MPA, and the doses of CsA, MMF and PSL are shown in Fig 2. On day 333 post-transplant, the patient's leukocyte count had decreased to 3,400/µl, so MMF treatment (3 g/day) was stopped and the dose of CsA was increased from 280 to 330 mg/day. However, the serum creatinine level increased mildly to 1.3 mg/dl. On day 370 post-transplant, MMF treatment was reinstated at 0.5 g/day. CsA was maintained at 330 mg/day. The C_0 of CsA was at 275 ng/ml, C_2 at 1,452 ng/ml, and AUC_{0-4h} at 4,204 ng·h·ml⁻¹. In addition, the AUC_{0-12h} of MPA was 15.3 µg·h·ml⁻¹. subsequently, the serum creatinine level increased to 1.1 mg/dl and the CsA dose was decreased from 330 to 250 mg/day in order to obtain a target C_0 of CsA of ≈200 ng/ml. On day 550 post-transplant, a myocardial biopsy was performed and acute rejection of ISHLT grade 3a was identified. At this point C_0 was at 182 ng/ml, C_2 at 445 ng/ml, AUC_{0-4h} at 1,735 ng·h·ml⁻¹, the dose of MMF was 0.5 g/day, and that of PSL was 5 mg/day. Blood MPA level was not measured. After a 3-day course of pulse therapy with MP 1 g/day, the PSL dose was increased to 10 mg/day and acute rejection improved on day 556 post-transplant. The patient's leuko-

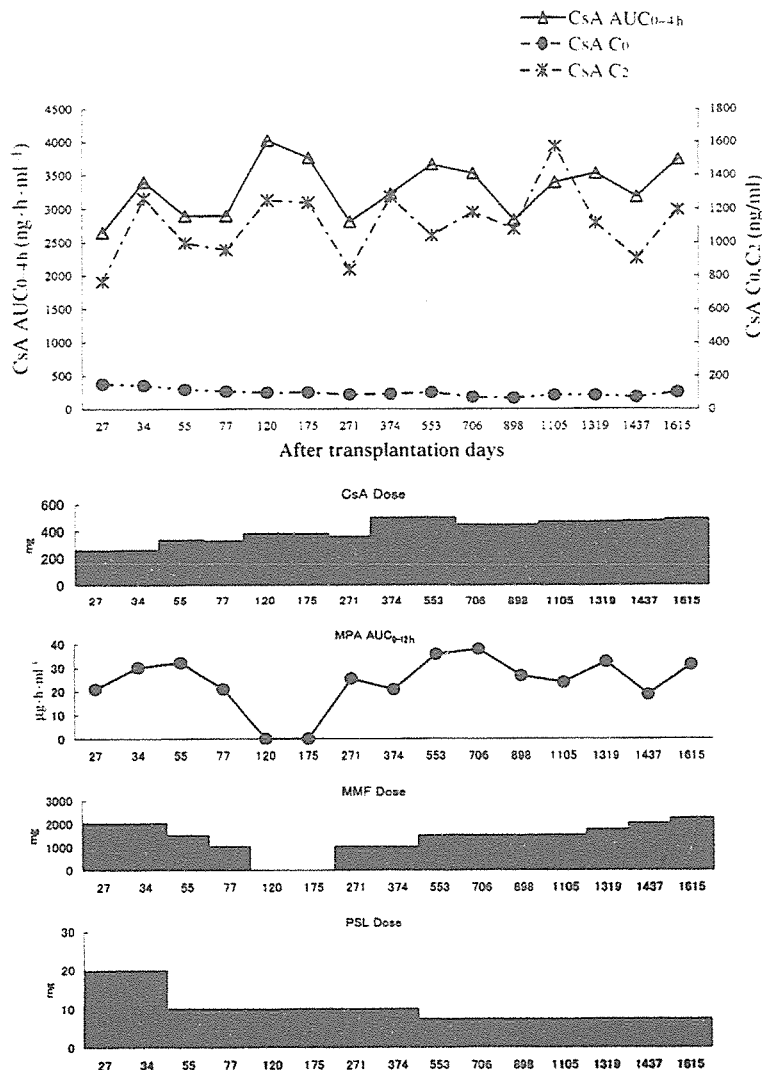


Fig 3. The blood concentration profiles of CsA and MPA, and the doses of CsA, MMF and PSL in patient 3.

cyte count recovered to the normal value, so MMF was gradually increased to 2.5 g/day. Thereafter, the dose of CsA was set according to the monitoring of C₂ and AUC_{0-4h}, and no further episodes of acute rejection occurred.

Patient 3 (Without Acute Rejection)

A man in his 30s with DCM as the underlying disease, underwent cardiac transplantation under the support of LVAS. HLA (A, B, DR) compatibility was 0/6, CMV antibody was donor (+) and recipient (+). After the transplant, the patient's serum creatinine level increased to 2.2 mg/dl so immunosuppressive therapy was initiated with OKT-3, followed by the 3-drug combination therapy.

The blood concentration profiles of CsA and MPA, and the doses of CsA, MMF and PSL are showed in Fig 3. Up to day 75 post-transplant, the MMF dose was at 1.5 g/day, but the leukocyte count decreased to 3,770/µl, so the MMF dose was decreased from 1.5 to 1 g/day. On day 99 post-transplant, the leukocyte count decreased further to 3,270/µl. MMF was stopped and the CsA dose was increased from 320 to 380 mg/day. When the CsA dose was at 320 mg/day, C₀ was at 267 ng/ml, C₂ at 954 ng/ml, and AUC_{0-4h} at 2,897 ng·h·ml⁻¹. When the CsA dose was at 380 mg/day, C₀ was at 247 ng/ml, C₂ at 1,249 ng/ml, and AUC_{0-4h} at

4,019 ng·h·ml⁻¹. On day 262 post-transplant, the leukocyte count recovered to 8,000/µl, which is within the normal range, so MMF treatment was reinstated at 0.5 g/day. During the washout of MMF, myocardial biopsy was performed twice, but acute rejection was not seen.

Discussion

Our experience with the 3 heart transplant patients presented here suggests that monitoring of the CsA AUC_{0-4h} or C₂ may be useful in preventing acute rejection, as may a high AUC_{0-4h} or C₂, even if MMF is stopped or drastically decreased.

In patient 1, the CsA AUC_{0-4h} and C₂ were greatly decreased, with a low MPA AUC_{0-12h} (20.8 ng·h·ml⁻¹) on day 361 post-transplant (ISHLT grade 3a). In patient 2, the CsA AUC_{0-4h} and C₂ greatly decreased on day 550 post-transplant (ISHLT grade 3a). Although the MPA AUC_{0-12h} value on day 550 was not calculated, approximately 15 ng·h·ml⁻¹ could be predicted because the MPA AUC_{0-12h} values on days 370 and 556 were 15.3 µg·h·ml⁻¹ and 14.3 µg·h·ml⁻¹, respectively. The MPA dose remained unchanged from day 370 to day 556. Low CsA AUC_{0-4h} and MPA AUC_{0-12h} might have been the cause of acute rejection on

day 550 in patient 2. Although the MPA AUC_{0-12h} decreased to $15.3 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$ on day 370, the high CsA AUC_{0-4h} ($4,204 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$) and C_2 ($1,452 \text{ ng/ml}$) were maintained, which may have prevented acute rejection in patient 2. Patient 3 did not experience acute rejection during the MMF washout period from day 99 to day 262, which may be attributed to the high AUC_{0-4h} ($4,019 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$) or C_2 ($1,249 \text{ ng/ml}$). These findings suggest that the high CsA AUC_{0-4h} ($>4,000 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$) or C_2 ($>1,200 \text{ ng/ml}$) might prevent acute rejection, even if the MPA AUC_{0-12h} is $30 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$ or less.

We calculate the AUC of CsA in heart transplant patients who are admitted for myocardial biopsy and monitor the C_0 and C_2 levels (the reference levels) of outpatients to determine the dose of CsA. However, there was no clear link between the risk of acute rejection and CsA C_0 levels in these 3 patients. It has been reported that, in determining the appropriate dose, monitoring of the absorption profile is more important than conventional C_0 monitoring of CsA.⁴⁻⁸ The AUC_{0-4h} is the important parameter of the absorption profile; however, a 1-point monitoring strategy needs to be developed for predicting the AUC_{0-4h} in clinical practice, in particular for outpatients.²² It has been reported that C_2 is the most accurate surrogate marker for AUC_{0-4h} ,⁴⁻⁶ and has been found to be a better marker for rejection and nephrotoxicity than C_0 .⁵ Our experience also suggests that the CsA C_2 values changed in relation to the AUC_{0-4h} . Cantarovich et al^{6,9,23} report a clinical benefit of CsA C_2 monitoring (as opposed to C_0 monitoring) in long-term heart transplant patients. The C_2 target levels of their study were as follows: 0-3 months, 600-800 ng/ml; 4-6 months, 500-700 ng/ml; >6 months, 400-600 ng/ml. Other groups report that high C_2 values ($1,015 \pm 422 \text{ ng/ml}$) are associated with fewer episodes of acute cellular rejection in patients who have undergone heart transplantation,¹⁰ and that acute cellular rejection should be suspected when the C_2 level is below 600 ng/ml.¹¹ At present, at the NCVS, the AUC_{0-4h} is predicted from C_0 and C_2 , which are monitored in outpatients to determine the dose of CsA. However, the appropriate target value for either the AUC_{0-4h} or C_2 of CsA in heart transplant recipients is not fixed.

On the other hand, the target AUC_{0-12h} value for MPA after heart transplantation has been reported to be $30-60 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$.¹³ In addition, the 3-point monitoring of C_0 , $C_{0.5}$, and C_2 has been reported to be highly correlated with the AUC_{0-12h} .²⁴

We demonstrated that a high CsA AUC_{0-4h} may help prevent cardiac allograft rejection in patients who temporarily stop MMF treatment. When MMF is stopped or drastically reduced, the dose of CsA should be increased to maintain the high CsA AUC_{0-4h} ($>4,000 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$). Although our study had a limited number of patients, it is the first to characterize the relationship between acute rejection and either the CsA or MPA level in heart transplant recipients. Further studies should be conducted to investigate the relationship between the CsA AUC_{0-4h} or MPA AUC_{0-12h} and the risk of rejection, and the effectiveness of CsA C_2 monitoring in heart transplant patients should be confirmed.

References

- Nakatani T. The present status of heart transplantation in Japanese. *Transplant Now* 2005; **18**: 287-293.
- Kitamura S, Kurosawa H, Kondo T, Simizu N, Matuda H, Wada H. Heart and lung transplantation protocols. First ed, Medical View Company, Japan, 2003.
- Belitsky P, Dunn S, Johnston A, Levy G. Impact of absorption profiling on efficacy and safety of cyclosporin therapy in transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2000; **39**: 117-125.
- Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: Its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation* 1999; **68**: 55-62.
- Belitsky P, Levy GA, Johnston A. Neoral absorption profiling: An evolution in effectiveness. *Transplant Proc* 2000; **32**: 45S-52S.
- Cantarovich M, Elstein E, de Varennes B, Barkun JS. Clinical benefit of Neoral dose monitoring with cyclosporine 2-hr post-dose levels compared with trough levels in stable heart transplant patients. *Transplantation* 1999; **68**: 1839-1842.
- Armstrong VW, Oellerich M. New developments in the immunosuppressive drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus, and azathioprine. *Clin Biochem* 2001; **34**: 9-16.
- Cooney GF, Johnston A. Neoral C-2 monitoring in cardiac transplant patients. *Transplant Proc* 2001; **33**: 1572-1575.
- Cantarovich M, Besner JG, Barkun JS, Elstein E, Loertscher R. Two-hour cyclosporine level determination is the appropriate tool to monitor Neoral therapy. *Clin Transplant* 1998; **12**: 243-249.
- Delgado DH, Rao V, Hamel J, Miriuka S, Cusimano RJ, Ross HJ. Monitoring of cyclosporine 2-hour post-dose levels in heart transplantation: Improvement in clinical outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2005; **24**: 1343-1346.
- Chou NK, Chen RJ, Ko WJ, Lin HL, Yu SY, Chen YS, et al. Cyclosporine C_2 monitoring is superior to C_0 in predicting acute cellular rejection in heart transplant recipients in Taiwan. *Transplant Proc* 2004; **36**: 2393-2395.
- Shaw LM, Nicholls A, Hale M, Armstrong VW, Oellerich M, Yatscoff R, et al. Therapeutic monitoring of mycophenolic acid: A consensus panel report. *Clin Biochem* 1998; **31**: 317-322.
- DeNofrio D, Loh E, Kao A, Korecka M, Pickering FW, Craig KA, et al. Mycophenolic acid concentrations are associated with cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 2000; **19**: 1071-1076.
- Shaw LM, Korecka M, Aradhye S, Grossman R, Bayer L, Innes C, et al. Mycophenolic acid area under the curve values in African American and Caucasian renal transplant patients are comparable. *J Clin Pharmacol* 2000; **40**: 624-633.
- Barten MJ, Rahmel A, Garbade J, Richter M, Bittner HB, Dhein S, et al. C_0 / C_2 h monitoring of the pharmacodynamics of cyclosporin plus mycophenolate mofetil in human heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; **37**: 1360-1361.
- Hale MD, Nicholls AJ, Bullingham RE, Hene R, Hoitsma A, Squifflet JP, et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1998; **64**: 672-683.
- Takahashi K, Ochiai T, Uchida K, Yasumura T, Ishibashi M, Suzuki S, et al. Pilot study of mycophenolate mofetil (RS-61443) in the prevention of acute rejection following renal transplantation in Japanese patients: RS-61443 Investigation Committee Japan. *Transplant Proc* 1995; **27**: 1421-1424.
- Shaw LM, Korecka M, DeNofrio D, Brayman KL. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and outcome investigations as the basis for mycophenolic acid therapeutic drug monitoring in renal and heart transplant patients. *Clin Biochem* 2001; **34**: 17-22.
- Shaw LM, Kaplan B, DeNofrio D, Korecka M, Brayman KL. Pharmacokinetics and concentration-control investigations of mycophenolic acid in adults after transplantation. *Ther Drug Monit* 2000; **22**: 14-19.
- Tsina I, Kaloostian M, Lee R, Tarnowski T, Wong B. High-performance liquid chromatographic method for the determination of mycophenolate mofetil in human plasma. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996; **68**: 347-353.
- Monta O, Matsumiya G, Fukushima N, Miyamoto Y, Sawa Y, Koseki M, et al. Mechanical ventricular assist system required for sustained severe cardiac dysfunction secondary to peripartum cardiomyopathy. *Circ J* 2005; **69**: 362-364.
- Wada K, Takada M, Ueda T, Ochi H, Morishita H, Hanatani A, et al. Pharmacokinetic study and limited sampling strategy of cyclosporine in Japanese heart transplant recipients. *Circ J* 2006; **70**: 1307-1311.
- Cantarovich M, Giannetti N, Cecere R. Impact of cyclosporine 2-h level and Mycophenolate mofetil dose on clinical outcomes in de novo heart transplant patients receiving anti-thymocyte globulin induction. *Clin Transplant* 2003; **17**: 144-150.
- Pawinski T, Hale M, Korecka M, Fitzsimmons WE, Shaw LM. Limited sampling strategy for the estimation of Mycophenolic acid area under the curve in adult renal transplant patients treated with concomitant tacrolimus. *Clin Chem* 2002; **48**: 1497-1504.

特集 今日の臓器移植—課題と展望—

臓器移植の現状と展望

心臓および心肺移植

Heart and heart-lung transplantation

中谷 武嗣

NAKATANI Takeshi

わが国での心臓移植例は28例と少なく、待機状況も全例が status 1 で、補助人工心臓装着例が70%以上で、待機期間も平均1年8ヵ月に及んでいるが、移植後の成績は良好である。このため、難治性心不全への治療選択として考慮されることが多くなってきた。また、心肺移植を必要とする症例もあり、今後、心臓および心肺移植がわが国においても定着化することが望まれる。

はじめに

心臓および心肺移植は、従来の治療限界となった重症心不全あるいは心肺不全が対象となり、これまでに前者は6.6万例以上に、後者は3千例以上に施行されている¹⁾²⁾。わが国では1997年10月「臓器の移植に関する法律」施行されてから前者は28例に行われ、2001年5月からは拡張型心筋症および拡張相肥大型心筋症に対する心臓移植手術が高度先進医療として承認された³⁾。後者は適応等の検討が行われ、2003年4月より適応患者の登録が開始された。本稿では、わが国の心臓および心肺移植について概説する。

I. 心臓移植

1. 適 応

わが国での心臓移植の適応を表1に示す。主な対象疾患は、拡張型および拡張相肥大型心筋症(DCM, dHCM)と虚血性心筋疾患で、DCM、

dHCMの診断確定には心筋生検が必須である。適応検討においては、表1の2, 3で示す適応条件および除外条件に加え、心臓移植後一生涯免疫抑制療法が必要であることから、移植以外の治療手段、予測される余命、移植後の治療に対するコンプライアンスなど慎重に検討する必要がある。

2. 適応決定と待機

心臓移植の適応決定は、当面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の2段階審査で行われる。適応と判定されれば、各移植施設で本人および家族へのインフォームドコンセントが行われ、諸手続きを経て日本臓器移植ネットワークの心臓移植待機リストへ登録され、移植待機となる。現在、わが国での心臓移植は7施設に限定されている。移植待機中は、いつでも移植できるように心不全治療を続ける。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適応から外れる症例があるため、6ヵ月ご

国立循環器病センター臓器移植部 部長

Key words : 心臓移植/心肺移植/左心補助人工心臓

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</p> <p>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</p> <p>2) 虚血性心筋疾患</p> <p>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</p> <p>a) 長期間またはくり返し入院治療を必要とする心不全</p> <p>b) β 遮断薬および ACE 阻害薬を含む従来の治療法では NYHA 3 度ないし 4 度から改善しない心不全</p> <p>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</p> <p>2) 年齢は 60 歳未満が望ましい</p> <p>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>1) 絶対的除外条件</p> <p>a) 肝臓, 腎臓の不可逆的機能障害</p> <p>b) 活動性感染症(サイトメガロウイルス感染症を含む)</p> <p>c) 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)</p> <p>d) 薬物依存症(アルコール性心筋疾患を含む)</p> <p>e) 悪性腫瘍</p> <p>f) HIV (Human Immunodeficiency Virus) 抗体陽性</p> <p>2) 相対的除外条件</p> <p>a) 腎機能障害, 肝機能障害</p> <p>b) 活動性消化性潰瘍</p> <p>c) インスリン依存性糖尿病</p> <p>d) 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)</p> <p>e) 肺梗塞症の既往, 肺血管閉塞病変</p> <p>f) 膠原病などの全身性疾患</p>
--	--

とに再検討を行う。心不全が進行する症例では、補助人工心臓(VAS)の適応を考慮する。現時点で用いられる VAS には、体外設置型 VAS である東洋紡製国立循環器病センター型(国循型)と植込み型左心補助人工心臓(LVAS)である Novacor LVAS がある⁴⁾。

3. ドナー心の評価とレシピエント候補の決定

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, 悪性腫瘍がある場合は、臓器移植のドナーとして該当しない。さらに心疾患, 心臓外傷, 開心術の既往があれば心臓移植のドナーとしては適さない。年齢は 60 歳以下が対象となるが, 男性 45 歳, 女性 50 歳以上では冠状動脈硬化性病変に注意が必要である。また, 心肺蘇生例などドバミン 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 相当以上の強心薬を必要とする場合は慎重に検討する。最終判定は, 開胸下に触診および視診により冠動脈病変を含め心臓に異常がないことを確認して行う。

ドナーに対するレシピエント候補は, 日本臓器移植ネットワーク登録中の待機リストから選定されるが, 適合条件は, 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の優先順位は, 虚血許容時間(4 時間以内に血流再開ができること), 医学的緊急度, ABO 式血液型および待機期間により決定する。表 2 に医学的緊急度を示すが, 補助人工心臓など循環呼吸補助を必要とする症例が status 1 で, 優先される。血液型は一致が優先で, 一致者がいなければ適合者に配分される。また, 同一条件患者が複数いる場合は待機期間の長い者から優先される。

4. 心臓移植手術および移植後の管理⁵⁾

手術法には, 心房位吻合を行う Lower-Shumway 法と, 上・下大静脈で吻合する bicaval 法がある。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⁶⁾。

移植手術時は, ドナー心の虚血時間の短縮に最大限の配慮をし, ドナー心摘出手術の進行および搬送状況を把握し, ドナー心が到着した時点でレシピエントの心臓摘出および吻合が行えるよう調整する。

表2 わが国における心臓移植希望者(レシピエント)選択基準—医学的緊急度

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。 (ア) 補助人工心臓を必要とする状態 (イ) 大動脈内バルーンポンピング(IABP)を必要とする状態 (ウ) 人工呼吸を必要とする状態 (エ) ICU, CCU等の重症室に収容され、かつ、カテコラミン等の強心薬の持続的な点滴投与が必要な状態
Status 2: 待機中の患者で、上記以外の状態
Status 3: Status 1, Status 2で待機中、除外条件(感染症等)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

移植後早期の管理で注意すべき点は、免疫抑制と感染対策である。免疫抑制療法としては、シクロスポリン(ネオーラル)あるいはタクロリムス(プロGRAF), ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト)とステロイド(プレドニン)の3者併用療法が一般的である。腎機能障害を認める場合などにはCD3に対するモノクローナル抗体のOKT3あるいはポリクローナル抗体である抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン(リンフォグロブリン)(HATG)を用いて免疫抑制の導入が行われる。急性拒絶反応は、移植後1年以内の頻度が高く心内膜心筋生検を定期的に行う。治療が必要な拒絶反応を認める場合には、ステロイドパルス療法を行う。感染対策では、細菌感染症のみならずサイトメガロウイルス(CMV)や単純ヘルペスウイルスなどの日和見感染への配慮が必要である。

慢性期には、移植心冠動脈病変や悪性リンパ腫(Post transplant lymphoproliferative disorder: PTL)などの悪性腫瘍に注意する。

5. わが国の心臓移植の現状⁹⁾

1) 登録および施行例

2005年8月31日現在で、延べ216人が日本臓器移植ネットワークに登録され、その内27例はわが国で心臓移植を受けた(表3)。また、23例は海外渡航移植を受け、11例は心機能回復例も含む登録取消し例で、73例が待機中に死亡し、82例が移植待機中で、その50%以上はStatus 1であった⁷⁾。その後、1例の心臓移植が行われ、現在のわが国

表3 日本臓器移植ネットワークへの登録症例(2005年8月31日現在)

心臓	
登録待機中	82例(Status 1: 44例)
移植	27例
取消し	11例
死亡	73例
海外渡航移植	23例
登録者累計	216例
心肺	
登録待機中	4例
海外渡航移植	1例
登録者累計	5例

での移植例は28例である(表4)。

また、これまで40例の脳死臓器提供があったが、内28例で心臓移植が施行されており、心臓移植施行率は諸外国より高い。また、心臓移植施行数の年次変化をみると、第1例目が施行された1999年が3例で、その後、2000年3例、2001年6例、2002年5例と増加傾向であった。しかし、2003年は0例であった。翌2004年は2月に同時施行された2例を含め5例で、本年は6例に行われた。

わが国での移植者の年齢は平均37歳で、男性21例、女性7例であった(表4)。原疾患は拡張型心筋症18例、拡張相肥大型心筋症5例など大部分は非虚血性の心筋症で、国際レジストリーにおける虚血性および非虚血性心筋症がほぼ同数とは大きく異なっている¹⁾。

実施施設は、国立循環器病センター14例、大阪

大学9例，東京女子医科大学2例，埼玉医大，九州大および東北大が各1例である。

2) 待機状況および待機期間(表4)

待機状況は全例 Status 1 で，内20例が左心補助人工心臓(LVAS)装着例であった。Status 1での待機期間は，平均669日で，最長は1,304日におよび，1年以上の待機例は21例であった。用いられたLVASは，体外設置型の東洋紡製国循環型14例(左房脱血：1例，左室脱血：13例)，体内植込み型の Novacor, Thoratec HeartMate-IP, HeartMate-VE 各々2例であった⁹⁾。また，補助期間は平均651日で，1年以上の補助例が14例で，最長例は東洋紡左室脱血型で1,227日であった。

3) 移植後の状況

基本免疫抑制療法は，表5に示すように主にシクロスポリン(CyA)あるいはタクロリムス(Tac)に，ミコフェノール酸モフェチル(MMF)およびプレドニゾロン(PRD)を用いた3者併用療法が採用されている⁸⁾⁻¹¹⁾。また，経過中に使用薬の変更が9例で行われている。なお，これら CyA, Tac および MMF はすでに健康保険に採用されている。

抗胸腺細胞グロブリン製剤が12例に用いられ，内8例は OKT-3, 4例は HATG で，用いる要因としては腎機能障害によるものが10例，液性拒絶反応によるものが2例であった。また，最近1例において Simulect が induction therapy として用いられた。

これまでに2例が移植5ヵ月後および4年2ヵ月後に感染症で死亡したが，他の26例の経過は良好で，最長6年9ヵ月である。図1は，わが国と国際レジストリーの累積生存率を比較したものであるが，わが国は例数は少ないものの良好な成績を示している。

II. 心肺移植

1. 適 応

わが国での心肺移植の適応疾患，適応条件，除外条件を表6に示す。対象疾患は，心機能低下を

表4 わが国における心臓移植症例

移植症例数	28例
年齢	8～61(平均37)歳
性別	男性：21例，女性：7例
原疾患	拡張型心筋症：19例，拡張相肥大型心筋症：5例 薬剤性心筋症：1例，虚血性心筋疾患：1例， 心筋炎後心筋症：1例，先天性心疾患：1例
待機状況	Status 1：全例 補助人工心臓装着：20例 強心薬持続投与：8例
待機期間(status 1)	29～1,304(平均619)日(21例)
補助人工心臓補助期間	21～1,227(平均651)日(14例) (最長例：東洋紡-左室型) 東洋紡-左房型：1例 東洋紡-左室型：13例(9例) Novacor：2例(1例) HeartMate-IP：2例(2例) HeartMate-VE：2例(2例)
実施施設	国立循環器病センター：14例 大阪大：9例 東京女子医大：2例 埼玉医大：1例 九州大：1例 東北大：1例 ()：1年以上例

表5 わが国における心臓移植例における免疫抑制療法

基本免疫抑制(三者併用)[開始後の変更]	
CyA+AZ+PRD	3例[AZA→MMF：3例]
CyA+MMF+PRD	22例[CyA→Tac：6例]
Tac+MMF+PRD	3例
追加免疫抑制	
OKT3	8例
HATG	4例
Simulect	1例
(CyA：シクロスポリン AZ：アザチオプリン PRD：プレドニゾロン Tac：タクロリムス MMF：ミコフェノール酸モフェチル OKT3：ムロモナブCD3 HATG：リンフォグロブリン)	

伴う原発性肺高血圧症を含む肺移植適応の肺疾患，肺高血圧症を伴う先天性心疾患で外科的修復が困難あるいは心機能低下を伴う症例などである。適応条件としては，肺移植の適応が考えられる症例で外科的修復が困難あるいは内科的治療の限界を越えた心不全を伴う場合，あるいは心臓移植の適応が考えられる症例で薬剤抵抗性の不可逆性の肺高血圧を伴う場合である。このため適応検討においては，外科的手術の可能性や心機能および肺血管抵抗の評価が重要であり，年齢は55歳以

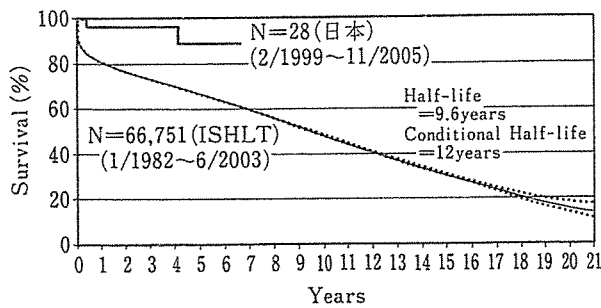


図1 心臓移植後の累積生存率

下が望ましいとされている。

2. 適応決定と待機

適応決定は、当面各施設内検討会に加え日本循環器学会心肺同時移植適応検討小委員会による2段階審査で行われる。適応と判定されれば、各移植施設で本人および家族へのインフォームドコンセントが行われ、諸手続きを経て日本臓器移植ネットワークの心臓移植待機リストと肺移植待機リストの両方に登録され、移植待機となる。なお現在、わが国における心肺移植施設は2施設に限定されている。移植待機中は、いつでも移植が可能な状態を維持するように治療を続けられるが、心肺不全が進行した場合の治療には限界がある。

3. ドナー心肺の評価とレシピエント候補の決定

ドナー心肺の評価は、心臓および肺のドナー評価と同様である。ドナーに対するレシピエント候補の選定においては、心臓および肺の移植待機リストに登録されており、各々の決定方式が異なることもあり、表7に従って行われる。その概略は、まず適合条件は、血液型の一致あるいは適合、サイズの適合(心臓(体重)および両肺(予測肺活量))、前感作抗体がないこと(リンパ球・クロスマッチを実施)である。適合条件の合致する候補が複数存在する場合は、虚血許容時間(4時間以内)、心臓移植の選択基準で選ばれた場合(肺移植では下位であったも優先する)、肺移植の選択基準で選ばれた場合(心臓移植では下位であっても優先する)の順で候補者を決定し、心臓および肺の選択

基準で選択された待機者が別人である場合は、ABO式血液型一致者、心臓での医学的緊急度が高いもの、待機期間が長いもの、登録期間の長いものの順で候補者を決定する。

4. 心肺移植手術および移植後の管理

手術では、レシピエントの心肺の摘出において両側の横隔神経および迷走神経と半回神経を損傷しないように注意し、ドナー心肺と気管、右心房および大動脈で吻合する。移植後は、拒絶反応および感染症とも移植肺に注意が必要である。

5. 心肺移植の現状

1) わが国の現状

2003年4月以降5例が日本臓器移植ネットワークに登録され、その内1例は海外渡航を受け、他の4例は待機中である(表3)。

2) 世界の現状²⁾

国際レジストリーでは、これまでに3,154例行われているが、2003年の報告は74例であった。また、成人例は、2,488例で、その累積生存率は図2に示すように1年63%、5年43%、10年28%であった。

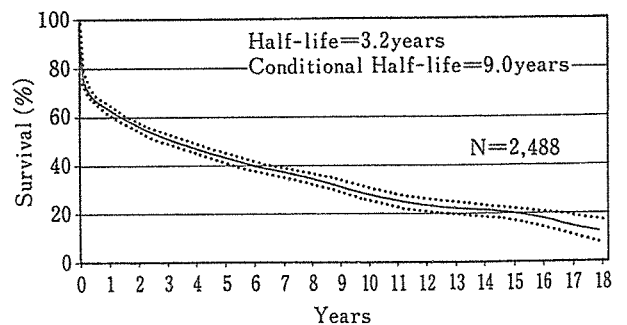


図2 心肺移植の累積生存率(文献2より)

HEART-LUNG TRANSPLANTATION
Kaplan-Meier Survival for Adult Recipients(Transplants: January 1982~June 2003)

表6 心肺移植レシピエントの適応基準

<p>1. 心肺同時移植の適応となる疾患 心肺同時移植の適応となる疾患は、移植以外では救命ないし延命の期待が持てない以下の重症疾患とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 心機能低下を伴う原発性肺高血圧症を含む肺移植適応肺疾患 2) 肺高血圧を伴う先天性心疾患(Eisenmenger 症候群)で外科的修復が困難か、心機能低下を伴うもの 3) 肺低形成を伴う先天性心疾患で外科的修復が困難か、心機能低下を伴うもの 4) その他、心肺同時移植適応検討小委員会が認めたもの <p>2. 適応条件 上記の疾患で心不全もしくは呼吸不全により、心肺同時移植でなければ救命ないし延命の期待が持てない以下の場合を適応とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 進行した肺疾患により、肺移植の適応が考えられる症例において、外科的修復の難しい先天性心疾患や高度心機能低下を伴い、最大限の内科的治療によっても NYHA III 度から IV 度に相当する臨床症状から脱しない場合。 2) 高度心不全を呈し心移植の適応が考えられる症例において、薬剤抵抗性の不可逆的肺高血圧 [一酸化窒素の吸入またはプロスタサイクリンの静脈内投与で Transpulmonary gradient (TPG) が 15 mmHg 以上、または肺血管抵抗が 8 wood unit 以上の症例] を伴う場合。 3) 年齢は 55 歳以下が望ましい。 4) 本人および家族の心肺同時移植に対する十分な理解と協力が得られている。 	<p>3. 除外条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 絶対的除外条件 <ol style="list-style-type: none"> a) 肝臓、腎臓の不可逆的機能障害 b) 活動性、全身性感染症 c) 薬物依存症(アルコール及びニコチン依存症を含む) d) 悪性腫瘍 e) HIV 抗体陽性 2) 相対的除外条件 <ol style="list-style-type: none"> a) 肝臓、腎臓の可逆的機能障害 b) 活動性消化性潰瘍 c) 合併症を伴ったインスリン依存性糖尿病 d) 高度胸郭変形や胸膜に広範な癒着や癭痕 e) 高度筋神経疾患 f) 極端な低栄養または肥満 g) リハビリテーションが行えない、またはその能力が期待できない症例 h) 本人および家族の理解と協力が得られない i) 精神社会生活上に重要な障害
--	--

表7 心肺移植において優先順位適合条件に合致する移植希望者(レシピエント)が複数存在する場合の優先順位

<ol style="list-style-type: none"> 1) 虚血許容時間 虚血許容時間を最優先する。臓器提供者(ドナー)の心臓を摘出してから 4 時間以内に血流再開することを第 1 条件とする 2) 心臓移植希望者(レシピエント)選択基準で選ばれた移植希望者(レシピエント)が心肺同時移植の待機者である場合であって、かつ、臓器提供者(ドナー)から心臓および両肺の提供があった場合には、当該待機者が肺移植待機リストで下位であっても、当該待機者に優先的に心臓および両肺を同時に配分する。 3) 移植希望者(レシピエント)選択基準で選ばれた移植希望者(レシピエント)が心肺同時移植の待機者である場合であって、かつ、臓器提供者(ドナー)から心臓および両肺の提供があった場合には、当該待機者が心臓移植待機リストで下位であっても、当該待機者に優先的に心臓および両肺を同時に配分する。 4) 心臓移植希望者(レシピエント)選択基準および肺移植希望者(レシピエント)選択基準で選択された待機者が別人であり共に心肺同時移植を希望している場合であって、 	<p>かつ、臓器提供者から心臓および両肺の提供があった場合には、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ABO 式血液型が一致 (identical) する者を適合 (compatible) する者より優先 2. 1 の条件が同一の移植希望者(レシピエント)が複数存在する場合は、心臓移植希望者(レシピエント)選択基準における医学的緊急度の高い者を優先 3. 2 の条件が同一の移植希望者(レシピエント)が複数存在する場合には、心臓移植希望者(レシピエント)選択基準の医学的緊急度 StatusI の待機期間が長い者を優先、4. 3 の条件が同一の移植希望者(レシピエント)が複数存在する場合には、登録日からの延べ日数の長い者を優先 5) 心臓または肺の移植希望者(レシピエント)において、第 1 順位として選択された移植希望者(レシピエント)が心肺同時移植の待機者であっても、臓器提供者(ドナー)から心臓および両肺の提供を受けられない場合は、心臓または肺の単独移植希望者(レシピエント)のうちで最も優先順位が高いものを選択する。
---	--

III. 今後の展望

心臓移植は、わが国での施行例は28例と少なく、さらに全例がstatus 1で、待機期間も平均1年8ヵ月と長期に及んでいる。また、28例中20例(71%)がLVAS装着例で、その補助期間も平均1年10ヵ月に及んでいるが、移植後の成績は良好である。今後、移植心冠動脈病変や悪性腫瘍への対応が重要で、移植心冠動脈病変へ有効とされる

新たな免疫抑制剤の導入など長期成績の向上に向けた取り組みが重要である。また、心臓移植へのブリッジとしてのみならず心臓移植の代替治療としても期待される植込み型補助人工心臓の導入が望まれる。

(昨年11月26日に国立循環器病センターで15例目の心臓移植が行われ、現在わが国での心臓移植実施例は総数29例である。)

文 献

- 1) Taylor DO, Edwards LB, BOUCEK MM, et al: The registry of the International Society for heart and Lung Transplantation: Twentieth-second official adult heart transplant report-2005. J Heart Lung Transplant 24: 945-955, 2004.
- 2) Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al: The registry of the International Society for heart and Lung Transplantation: Twentieth- second official adult lung and heart-lung transplant report-2005. J Heart Lung Transplant 24: 956-967, 2004.
- 3) 中谷武嗣: 日本における心臓移植の現況。今日の移植 18: 287-293, 2005.
- 4) 中谷武嗣: 治療の進歩: 補助人工心臓。日本内科学会雑誌 94: 111-118, 2005.
- 5) 中谷武嗣, 花谷彰久: 心臓移植療法のパラダイムシフト。治療 86: 2147-2155, 2004.
- 6) Kitamura S, Nakatani T, Bando K, et al: Modification of bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation. Ann Thorac Surg 72: 1405-1406, 2001.
- 7) 日本臓器移植ネットワークホームページ: <http://www.jot-nw.or.jp/>
- 8) 中谷武嗣, 花谷彰久, 北村惣一郎: 胸部移植プロトコル集。北村惣一郎, 黒澤博身, 松田 暉他(編), pp15-28, メディカルビュー社, 東京, 2003.
- 9) 福寛教偉, 松宮護郎, 宮本裕治ほか: 胸部移植プロトコル集。北村惣一郎, 黒澤博身, 松田 暉他(編), pp1-14, メディカルビュー社, 東京, 2003.
- 10) 川合明彦, 黒澤博身: 胸部移植プロトコル。北村惣一郎, 黒澤博身, 松田 暉他(編), pp29-36, メディカルビュー社, 東京, 2003.
- 11) 植田初江, 由谷親夫, 中谷武嗣: 臓器移植の病理: 心臓移植。移植 38: 8-13, 2003.

補助人工心臓の現況

国立循環器病センター臓器移植部 なかにたけし 中谷 武 嗣

はじめに

各種治療法の進歩により心不全の治療成績は向上してきた。しかし、高度心筋障害を伴う心不全に対しては、心臓ポンプ機能を機械的に代行する補助人工心臓の適応が考慮される。本稿において我が国の現状を概説する。

我が国で現在用いられる補助人工心臓 (ventricular assist system: VAS)¹⁾

補助人工心臓 (VAS) は、自己心臓を温存し自己心の近傍に設置する人工心臓で、血液ポンプを体外に設置するタイプと、体内に植込むタイプがある。

(1) 体外設置型VAS

体外設置型は、急性重症心不全において自己心回復を図るための1ヶ月程度の循環補助を目指して開発が進められた。我が国での開発は、日本ゼオン/アイシン精機製東京大学型と、東洋紡製国立循環器病センター (国循) 型の2種のシステムが行なわれ、1980年代には臨床応用が開始された。その後、世界に先駆けて1994年に施設限定で健康保険に採用された²⁾。最近チューブ型の血液ポンプで、体から離れて設置するタイプのAbiomed製BVS 5000も用いられるようになったが、これはベッド上管理が必要であり1-2週程度の使用が想定されている。

最近東大型は製造が中止され、体外設置型としては東洋紡製国循型 (図1左上) が用いられる。血液ポンプは、セグメント化ポリウレタン製の空気圧駆動ダイヤフラム型で、1回拍出量70 ml、最大拍出

量7 l/minの補助能力がある。制御駆動装置は、固有レートと心電図同期駆動が可能で、VCT-50では、内蔵バッテリーおよび空圧ポンプにより病院内移動が可能である。また、最近開発された小型駆動装置 (モバートNCVC) は、装着患者のQOL向上が期待されている。装着法は、左心補助 (LVAS) では当初左房脱血-上行大動脈送血方式であった。しかし、自己左室内での血栓形成や変動する脱血量などの問題があり、1999年からは、左室の直接減圧が可能で左室内血栓形成の危険性も減少する左室心尖脱血方式 (図1左) が用いられている。右心補助 (RVAS) は、右房脱血-主肺動脈送血方式で行われる。送・脱血管は上腹部で体外へ出し、上腹部に設置された血液ポンプに接続される。

(2) 体内植え込み型左心補助人工心臓

長期使用を目的として米国で開発されたWorld-Heart社製Novacor LVAS (図1右上) およびThoratec社製HeartMate-VE (Vented Electric) LVAD (図1右中) が、我が国に導入されている。Novacorは電磁力駆動プッシャープレート型で、耐久性に優れている。HeartMate-VEは、モーター駆動プッシャープレート型で血液接触面を粗面構造とすることで良好な抗血栓性が得られている。また、HeartMateには空気圧駆動 (Implantable pneumatic type (IP)) 方式があり、VE typeで駆動系に問題が生じた場合、空気圧駆動が可能である。なお、両者とも左室心尖脱血-上行大動脈送血である。装着は、駆動部を含む血液ポンプを左腹壁内あるいは腹腔内に収納し、制御用およびエネルギー供給用のチューブを腹壁を介して体外へ出し、制御装置およびエネルギー

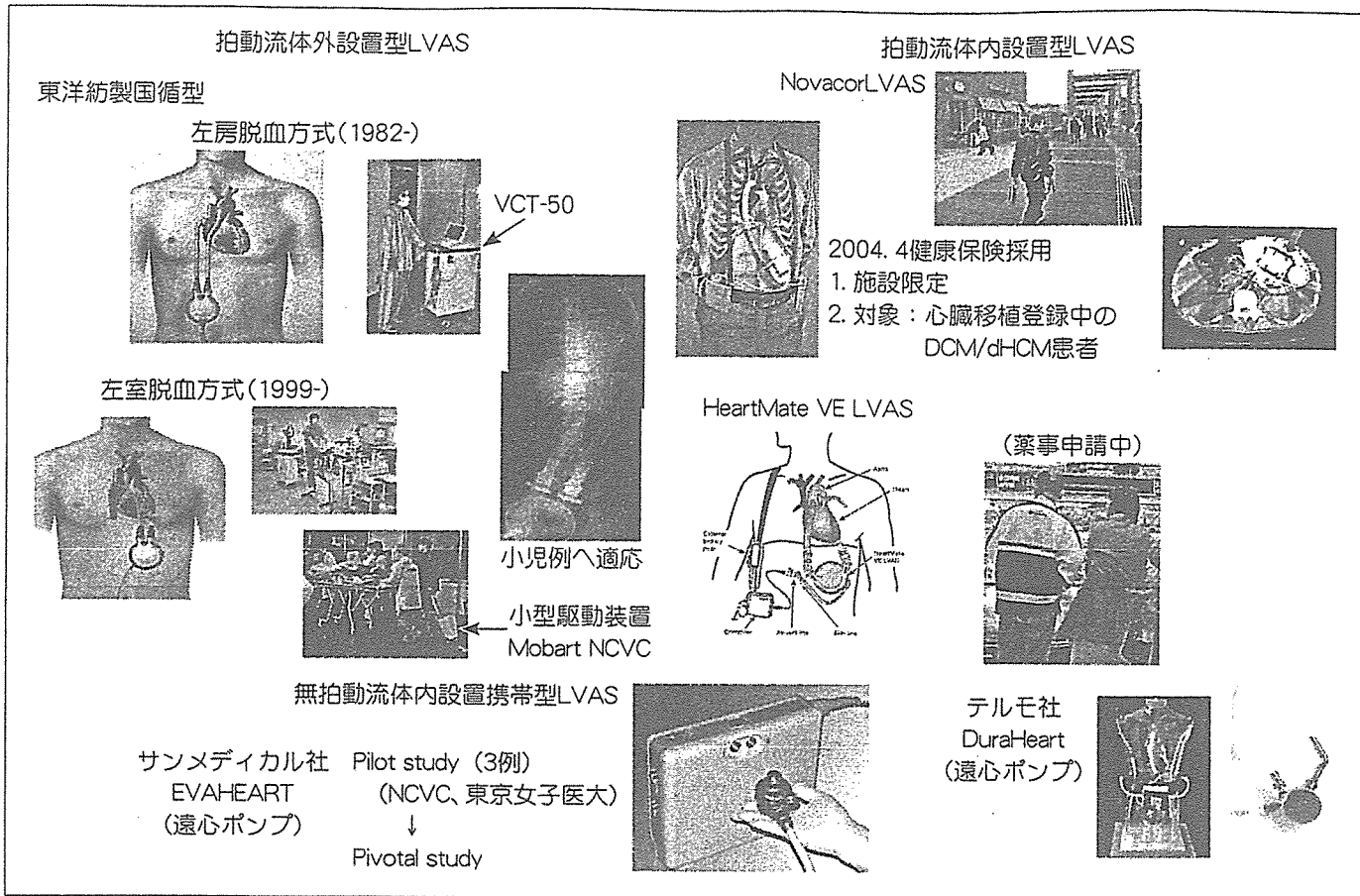


図1 臨床応用されている各種補助人工心臓

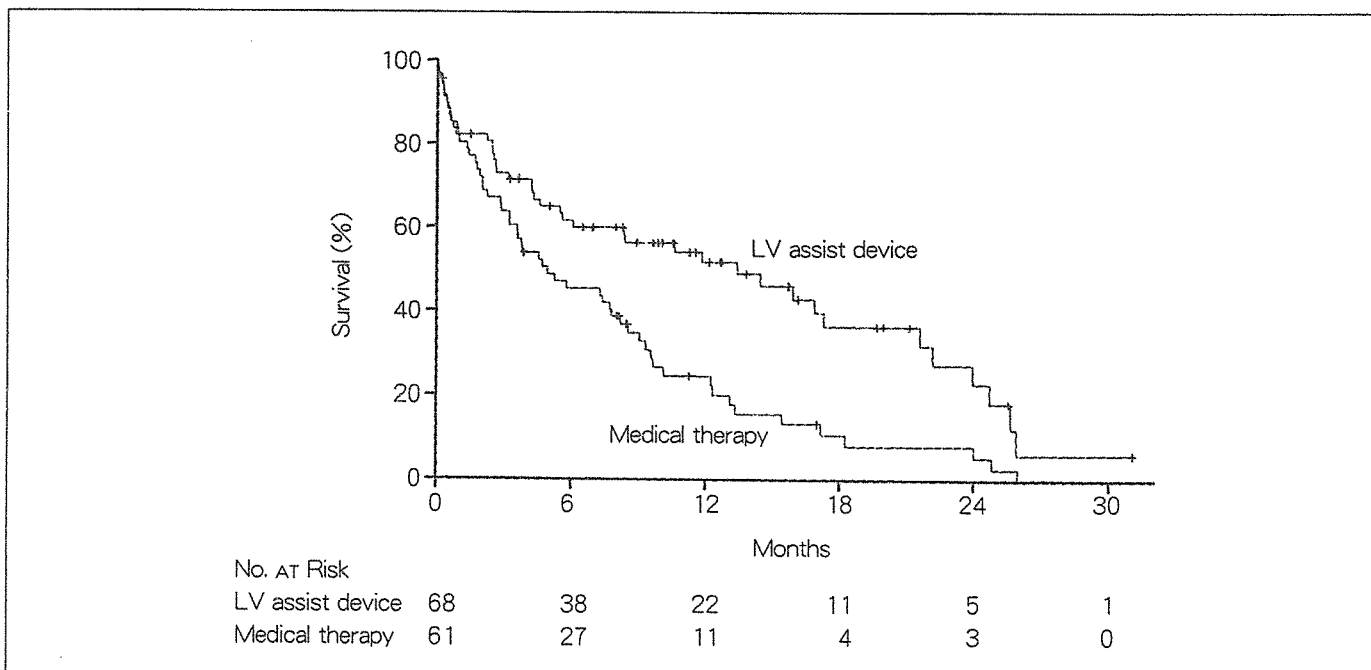


図2 REMATCH studyにおける左心補助人工心臓装着例と内科的治療における累積生存率 (文献7より)

ギー源と接続する。体側に装着した小型制御装置およびバッテリーにより活動性が良好となり、在宅療法が可能である。この2種は体重70~80 kg前後の

成人男性を想定して開発されており、血液ポンプのサイズが大きい。このため、対象は体表面積1.5m²以上の患者で、小さな体格の人への適応は困難であ

る。なお、Novacorは、2004年4月に心臓移植へのブリッジ用として、日本臓器移植ネットワークに登録し高度先進医療として複数例の心臓移植を経験している施設に入院している拡張型心筋症および拡張相肥大大型心筋症患者への適応が、健康保険で認められた。また、HeartMate-VEは治験が終了し、薬事承認申請中である。

補助循環の適応とシステムの選択

高度心不全例に対する循環補助法には、IABP、PCPSおよびVASがある³⁾。IABPやPCPSは経皮的装着可能である。このためCCU等において簡便に用いられ、ある程度の補助効果が期待できる。しかし、IABPは自己心機能に依存しており補助能力に限界がある。また、PCPSは、左室の直接的な減負荷が行えず、左室機能高度低下例では肺水腫を来しやすい。また、両者とも長期施行が困難である。これに対し、VASは装着時開胸手術が必要であるが、心機能の100%代行が可能である。

このため、循環補助を適応する場合には、個々のシステムの特徴を理解して選択する必要があり、適応判定時にIABPやPCPSの補助能力を越えていると判断される症例では直接VASの適応を考慮する。表1にVAS適応基準を示すが、血行動態の指標に加え重要臓器など全身状態への配慮が重要で、不可逆性の腎・肝障害、敗血症、中枢神経疾患、高度の出血傾向がある症例は除外される^{4,5)}。心機能の回復が期待し難い例では、次の治療選択である心臓移植の適応についても検討が必要となる。また、VASが適応となる重症心不全例では、長期の補助を必要とすることが多く、また心臓移植待機となる可能性があるため、治療選択において本人および家族へのインフォームド・コンセントが重要となる。従ってVASの適応決定においては時間を要することを念頭において、対応する必要がある。

適応するシステム選択では、右心不全が問題となる。高度右心不全がない症例では左心補助のみで対応する。この場合、体格が大きい(体表面積1.5m²以上)症例では体内植込み型を考慮する。体格が小さい場合には、体外設置型の左室脱血方式を用いる。右心不全が高度である場合はLVASに加えRVASを

表1 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 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 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	
左心補助人工心臓駆動下において内科的治療およびNO(一酸化窒素)吸入に反応しない右心不全(中等度以上の三尖弁逆流を伴う場合には三尖弁形成術を併用)	
CVP $<$ 18 mmHgでは、収縮期血圧 \leq 80 mmHg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(特に慢性心不全の急性増悪例)

- * : 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)
- ** : 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

併用した両心補助が必要で、体外設置型を選択する。なお、右心不全に対し、一酸化窒素(NO)ガスを用いることにより管理は容易となった。また、中等度以上の三尖弁逆流を認める症例においては三尖弁形成術を併用することで、右心機能改善が期待できる。

VAS装着例における管理

VAS装着後は、循環動態と全身状態の安定化を計る^{4,6)}。全身状態が安定化すれば、早期抜管を図る。

また、感染の危険性を減少させるため、経口摂取を開始し、種々のラインの早期抜去を試みる。早期からリハビリテーションを開始し、ベッド上での受動運動から筋力に応じて運動量を増し、病室内での日常生活を行えるようにする。さらに、全身状態の改善に応じて、徐々に自転車こぎや病棟内歩行などを加える。

VAS駆動法は、固有レートかfull-fill to full-emptyモードを選択する。カウンタパルゼーション法は、自己心への負荷を軽減し回復を促進するのに有効と考えられるが、VAS装着例では不整脈が頻発する 경우가多く、不整脈時にポンプの駆動が休止するため、十分な補助量を得難い。また、常時安定した心電図を得ることは困難である。

全身状態改善後は、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。適宜、心エコー法やBNP測定などにより自己心機能を評価し、自己心機能に応じ補助量減少や、運動量増大など自己心のトレーニングを計る。補助量減少や運動量増大しても自己心機能が良好である場合、VASからの離脱を考慮する。当施設での左室脱血方式LVASの離脱基準を表2に示す。

VAS施行中の抗血栓療法⁵⁾は、外科的出血コントロール後に開始する。経口摂取が早期から開始できる症例ではワーファリンを用いる。目標PT-INRは術後早期では2とし、安定期には3～4前後に維持する。早期にワーファリンが開始できない症例や、PT-INRのコントロールに難渋する症例ではヘパリン（通常低分子ヘパリン）を併用する。また、術後早期から抗血小板療法を併用する。通常はアスピリ

ン81を1錠/日投与し、血小板機能に応じて投与量を調整する。我々は血小板機能としてずり応力下血小板血栓形成能を測定している。また、脳出血時への対応が重要で、我々は乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体を用いている。

VAS使用時に注意すべき合併症として、血栓塞栓症とともに感染症があり、感染予防に注意する必要がある。特に、体外設置型での送・脱血管や体内植込み型でのチューブでの皮膚貫通部や、植込まれた血液ポンプに注意する必要がある。また、長期補助例では、精神状態への配慮が必要で、精神神経科医によるサポートも含めた医療チームでの対応が重要である。

わが国での臨床応用の現状

日本臨床補助人工心臓研究会の2005年度のレジストリーによると、これまでに780例にVASが適応されている。主な使用ポンプは東洋紡製が461例、BVS-5000が81例、植込み型(Novacor, HeartMate)が53例であった。心筋症以外の急性心不全では、補助期間は1週間(median)で、42%が離脱し、26%が生存した。心筋症への適応は1992年から開始され、267例に達している。システムは東洋紡製左室脱血型が128例で、他に東洋紡左房脱血型69例、ゼオン製16例、NovacorLVAS25例、HeartMate-IP LVAD 17例、HeartMate-VE 7例であった。平均施行日数は267(最長1245)日であった。また、東洋紡左室脱血型では平均334(最長1245)日であった。移植例は40例(国内19例、渡航21例)あり、心機能の改善を認めた36例が離脱した。

我が国で2005年末までに施行された心臓移植は29例であるが、21例がLVAS装着例であった(表3)。施行期間は平均666日で、最長は当施設での東洋紡製左室脱血型での1227日で、15例が1年以上の補助例であった。システムは、東洋紡製15例、NovacorLVAS2例、HeartMate-IP 2例、-VE 2例であった。

また、当施設で心臓移植適応ありと判定した119例における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、死亡およびLVAS装着のイベントフリー生存率では各々52%および32%と低下し、LVASによる生存率の著明な改善を認めた。

表2 LV-LVAS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: 60 bpm)
5. 自己心機能
心エコー: 左室拡張末期径(LVDd < 55 mm)
心拍数 < 100 bpm
Dobutamine 負荷テスト: CI > 2.5l/min/m ²
良好な左室指標の応答性
良好なSGカテ指標の応答性

表3 わが国における心臓移植

症例数	29例
年齢	8-61(平均37)歳
性別	男性:22例, 女性:7例
原疾患	DCM:14例, dHCM:5例, 薬剤性CM:1例, 心筋炎後CM:1例, ICM:1例, 先天性:1例
待機状況	Status1:全例(LVAS装着:21例, 強心薬持続投与:8例)
待機期間(status 1)	29-1304(平均629)日(1年以上:22例)
LVAS補助期間	21-1227(平均666)日(1年以上:15例)
東洋紡-左房型	2例(39日, 910日)
東洋紡-左室型	13例(99-1227(平均662)日(1年以上:9例))
Novacor	2例(125日, 1087日)
HeartMate-IP	2例(518日, 590日)
HeartMate-VE	2例(993日, 1056日)
移植施設	
	国立循環器病センター:15例, 大阪大学:9例, 東京女子医大:2例
	埼玉医大:1例, 九州大:1例, 東北大:1例

なお、体格の小さな症例への適応を考慮した新しいVASの開発が進められており、これまで用いられてきた拍動型に加え、流入・流出弁を必要とせず小型化が可能な無拍動流ポンプが注目され、軸流ポンプ(Jarvik 2000-flowmaker, MicroMed DeBakey VAD, HeartMate II, InCorなど)の臨床治験が開始されている。また、同じく無拍動流ポンプで長期使用に有利と考えられている遠心ポンプでは、我が国で2種の体内植込み型LVASとして開発が進められており、テルモ社のシステム(図1下右)がヨーロッパで2004年より臨床応用を開始した。また、サンメディカル社のシステム(図1下左)は、我が国で臨床試験が開始され、既にpilot studyが終了し、現在pivotal studyの準備が進められている。

まとめ

補助人工心臓は、内科的および外科的治療の限界を越えた重症心不全に対し、強力な治療選択であり、心臓移植へのブリッジとともに、自己心機能の回復による離脱も期待し得る。米国で心臓移植の適応とされない末期心不全患者を対象として、体内植込み型HeartMate-VEと最大の内科的治療の成績を比較する二重盲検試験が行われ、HeartMate-VE装

着患者の成績がよかったことが報告された⁷⁾(図2)。この結果をふまえ2003年秋には、心臓移植の適応とされない末期心不全患者に対するdestination therapyとして認められるようになっており、今後、わが国においても、心臓移植の代替手段としてのVASの適応が検討されるようになると思われる。

文 献

- 1) 中谷武嗣. 治療の進歩: 補助人工心臓. 日本内科学会雑誌 2005; 94: 111-118
- 2) Takano H, Nakatani T: Ventricular assist systems: Experience in Japan with Toyobo pump and Zeon Pump. Ann Thorac Surg 1996; 61: 317-322
- 3) 中谷武嗣. 補助循環の適応と実際. 堀正二編: 心不全治療への挑戦, Medical View, 東京 2003; 116-124
- 4) 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 2003; 10: 307-312
- 5) 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 2004; 6: 499-502
- 6) 中谷武嗣. LVASによる重症心不全治療. 許俊鋭, 斉藤明, 赤池敏宏編: 人工臓器・再生医療の最先端, 先端医療技術研究所 2005; 64-68
- 7) 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: 1435-1443

心臓移植

Heart transplantation



中谷 武嗣
NAKATANI Takeshi

臓器移植

Key words 心臓移植 左心補助人工心臓 心筋生検

心臓移植は、従来の治療限界となった重症心不全を対象として、世界では6.6万例以上に施行され¹⁾、わが国では1997年10月に「臓器の移植に関する法律」が施行されてから35例に行われている²⁾。2001年5月からは拡張型心筋症および拡張相肥大型心筋症に対する心臓移植手術が高度先進医療として承認され、本年4月からは健康保険において同種心移植術として移植関係学会合同委員会で心臓移植実施施設として選定された施設での実施が認められた。

心臓移植の適応

わが国での適応基準を表1に示す。適応となる主な疾患は、拡張型心筋症(DCM)および拡張相肥大型心筋症(dHCM)と虚血性心筋疾患で、心筋生検がDCMおよびdHCMの確定診断に必須である。適応検討においては、移植後免疫抑制療法が一生必要であることもあり、移植以外の治療手段、予測される余命、移植後の治療に対するコンプライアンスなどを含め表1の2, 3で示す適応条件および除外条件を慎重に検討する。

適応決定と待機

わが国における心臓移植の適応決定は、現在各施設内適応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の2段階審査で行われる(図

1)³⁾。この2段階審査において心臓移植の適応ありと判定されれば、各移植施設で本人および家族へのインフォームド・コンセントが行われ、諸手続きを経て日本臓器移植ネットワークの心臓移植待機リストへ登録し移植待機となる。現在、わが国での心臓移植は移植関係学会合同委員会で選定された7施設に限定されている。これまでに再移植申請2例を含む381例の申請があり、323例が適応と判定されている(表2)⁴⁾。

移植待機中は、いつドナー情報が出ても移植できるように心不全治療を続ける。待機を続けているなかで心機能が改善し移植対象外となる症例や、あるいは感染や臓器障害などにより適応から外れる症例があるため、6ヵ月毎に再検討を行う。心不全が進行し重要臓器の機能障害を伴う症例では、心臓移植へのつなぎとして補助人工心臓(Ventricular Assist System: VAS)の適応を考慮する。現時点で用いられるVASには、体外設置型VASである東洋紡製国立循環器病セン

表1 心臓移植におけるレシピエント適応基準

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
 - 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 遮断薬およびACE阻害薬を含む従来の治療法ではNYHA 3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
3. 除外条件
 - 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
 - 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

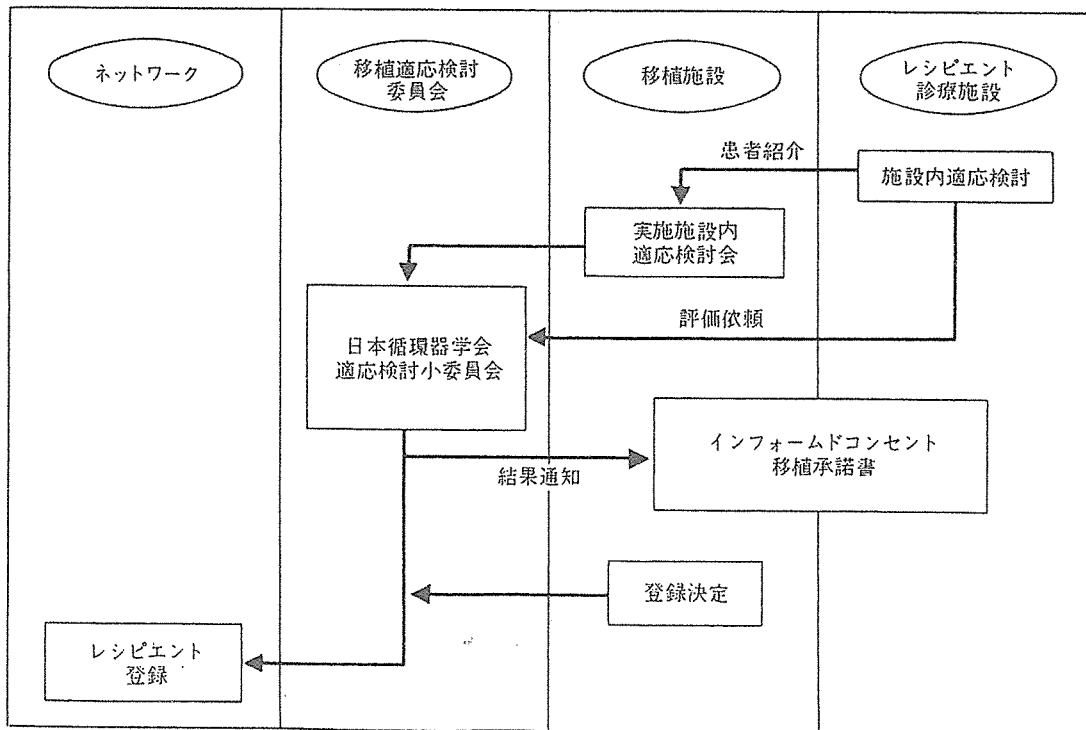


図1 レシピエントの申請・適応判定システム(文献3より)

表2 心臓移植適応検討に関する申請状況(1997年4月1日～2006年5月31日現在)(文献4より)(単位:名)

申請症例	379	検討症例	377	検討中	0	「適応」 判定	321	15歳以上 277	待機中	31				
									ネットワーク 登録	210	移植待機中	79	うち死亡	2
											移植済	32		
											登録取消	18		
											待機中死亡	81		
									死亡	15				
									海外移植済	21				
									待機中	26				
									ネットワーク 登録	6	移植待機中	1		
											移植済	2		
								登録取消			2			
								待機中死亡			1			
								死亡	2					
								海外移植済	10					
								「再評価」 判定	37	15歳以上 33	待機中	26		
											死亡	6		
											海外移植済	1		
										15歳未満 4	待機中	3		
											死亡	1		
											海外移植済	0		
「保留」 判定	15	15歳以上 11	待機中	9										
			死亡	2										
			海外移植済	0										
		15歳未満 4	待機中	4										
			死亡	0										
			海外移植済	0										
「不適応」 判定	4	15歳以上	4											
		15歳未満	0											
検討中死亡	2													
再移植 申請	2	検討症例	2	検討中	0	「適応」 判定	2	15歳以上	待機中	1				
									ネットワーク 登録	1	移植待機中	1		
									「再評価」 判定	0				
									「保留」 判定	0				
						「不適応」 判定	0							
						検討中死亡	0							

ター型(国循環型)と埋め込み型左心補助人工心臓(LVAS)である Novacor LVAS がある⁵⁾。

2005年10月17日までの申請例における移植例をのぞく適応判定例およびネットワーク登録例の生存率を図2³⁾に示すが、申請後2年で60%前後である。なお、多くの症例において申請時あるいは待機中に上記のLVASの適応が行われている。



ドナー心の評価とレシピエント候補の決定

まず、臓器移植のドナーとしての適否が検討され、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、