

図1 心筋再生に対する再生医療

るが、毛細血管新生や側副血行路形成を促進することによりその機能を回復させることができる。Isner らのグループは血管内皮成長因子(VEGF)の遺伝子治療を世界に先駆けて臨床応用しその有効性を示した¹⁾。その後、線維芽細胞成長因子(FGF)や肝細胞成長因子(HGF)などの血管新生因子の遺伝子治療も追究されている²⁾³⁾。Isner らはウイルスを用いた遺伝子導入法によるリスクを回避するため naked DNA の注入を行ってきたが、より効率よくかつ長期にわたって安全に遺伝子を導入できるシステムの開発が必要となっている。一方、血管新生因子の蛋白を用いた治療法に関しては酸性ゼラチンハイ

ドロゲルを担体としてそれらの蛋白を徐放することで血管が再生し虚血が改善することが示されており、今後の臨床応用が期待される⁴⁾。

細胞浮遊液注入による心筋再生医療

心筋組織に細胞浮遊液を移植する研究は1990年代前半から行われており、Soonpaa らは単離したマウス心筋細胞を心筋組織に注入したところ細胞がホストの組織に

生着し、その移植により心機能が改善しうることを初めて示した⁵⁾。当初ヒトにおいては心筋になる細胞ソースの入手が困難と考えられていたため研究者も限られていたが、幹細胞生物学の発展により骨髄や脂肪組織などいくつかの組織に存在する幹細胞から心筋細胞への分化誘導が可能であることが示されたのをきっかけに多くの研究者が心筋再生医療の研究を開始した。

心筋再生の細胞ソースとして倫理的問題や免疫拒絶の観点から、もっとも精力的に研究されてきたのは自己から採取可能な骨髄由来の幹細胞である。Makino らはマウス骨髄間質細胞から DNA メチル化阻害薬 5-azacytidine を使い心筋細胞の分化誘導が可能であることを示した⁶⁾。一方、Anversa らのグループは骨髄中で多能性を有する細胞を心筋梗塞部に注入したところ、移植した細胞の多くが心筋細胞に分化し、さらに一部は血管内皮細胞、平滑筋細胞にも分化、血管網を伴った心筋組織が再生したと報告し、世界的に衝撃を与えた⁷⁾。これら骨髄由来の細胞の心筋細胞への分化に関しては否定的な報告もなされているが、骨髄由来の細胞の注入療法が血管新生を促進することや心機能を改善することは数多くの報告で確認されており、すでに日本をはじめ多くの国々で自己骨髄由来の細胞注入療法が臨床応用され、すでに数百例に及んでいる⁸⁾⁹⁾。また末梢血中に骨髄由来の血管内皮前駆細胞 (EPC) が存在し、生体内の血管新生に寄与していることから、虚血心筋部位の血管新生促進を目的として骨髄ではなく、末梢血から採取した EPC を使った血管再生療法も臨床応用が始まっている¹⁰⁾。

これら骨髄由来の細胞に対し、筋芽細胞を不全心筋に移植する臨床応用も行われている。筋芽細胞は自己の筋肉組織から採取が可能であり、虚血に対して耐性がある。Menasche らはこれを初めて臨床応用し、自己骨格筋より採取した筋芽細胞を一定の期間培養し、それら増殖させた細胞の注入移植を冠動脈バイパス術と併用して行った。その結果、心機能が回復することが確認された¹¹⁾。現在、アメリカ、ヨーロッパなどで治験が進行中である。移植された筋芽細胞は不全心筋のひ薄化およびリモデリングによる心拡大の阻止、サイトカイン分泌による血管新生に寄与するものと考えられている。しかしながら、筋芽細胞移植においては不整脈により死亡した症例が

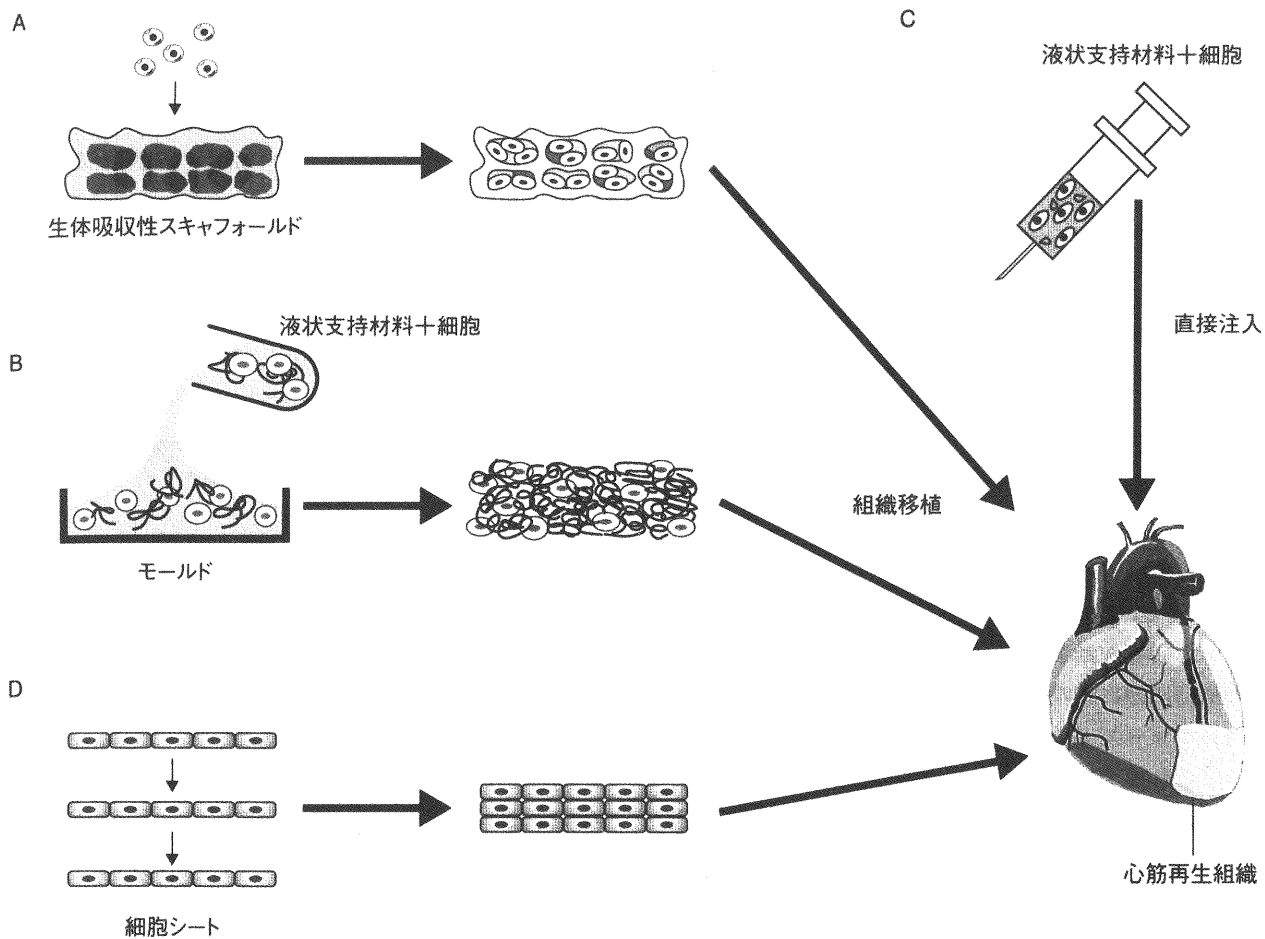
あったため、抗不整脈薬や植え込み型除細動装置の併用が必須となっており、今後の課題である。これに関しては長期遠隔成績を検討するとともに不整脈発生の機序やその抑制法を明らかにしていく必要がある。

細胞の注入法に関してもいくつかのバリエーションがある。1つは外科的に開胸して心外膜から注入する方法である。2つ目はカテーテルを用いて病変を支配する冠動脈へ細胞を注入するという内科的な手法である。またカテーテル先端の位置と心筋の電気的情報をリアルタイムで取得できる NOGA システムという特殊な装置を用いて心内膜側から病変部に安全かつ正確に注入する方法も用いられている。これらの注入法に関しては今後どの方法がもっとも有効か客観的に評価していく必要がある。

心筋再生における将来的な細胞ソース

将来的な心筋細胞のソースとして盛んに研究されているのは ES 細胞である¹²⁾。これまでにヒト ES 細胞から拍動する心筋細胞を分化誘導できることは明らかとなっている。また、動物モデルでは ES 細胞から分化誘導した心筋細胞が移植後、心臓に生着することも示されており、ES 細胞に対する期待は高まっている。ES 細胞の使用に関しては、倫理的問題、免疫拒絶、奇形腫の形成など解決すべき問題も多く、臨床応用に至るには十分な基礎研究と社会的なコンセンサスが必要であるが、その研究は飛躍的に進んでおり、将来的に ES 細胞から作られた再生心筋組織を不全心筋に移植できる日が来るかもしれない。

一方、近年新たな細胞ソースとして注目されているのは心臓に存在する心筋内幹細胞である。c-kit あるいは stem cell antigen-1 (Sca-1) といった幹細胞の表面抗原マーカーを指標として心臓から心筋細胞になる幹細胞が分離され、それを虚血傷害部位に移植すると心筋細胞に分化することが報告されている¹³⁾¹⁴⁾。これらの報告はこれまでの常識をくつがえすものであり、事実であるとする心筋に対する再生医療の可能性を広げるものであ



A: 生体吸収性高分子からなる多孔性スキャフォールドを作製し、それに細胞を播種する。スキャフォールドは徐々に分解し細胞あるいは生体が産生する細胞外マトリクスと置換されて組織が再生される。B: 溶液状の生体吸収性材料と細胞を混合したものをモールドに流し込み、ゲル化させることで細胞を3次元に組織化する。C: 溶液状の生体吸収性材料と細胞を混合したものを不全心筋に直接注入する。D: 温度応答性培養皿からシート状に回収した細胞シートを積層化することで3次元組織を再生する。今後の課題として心筋細胞のソース、組織内血管網新生法の開発があげられる

図2 組織工学による心筋組織再生

る。ただし心臓内幹細胞の臨床応用に関しては心臓そのものからのバイオペシーが必要であり少量のサンプルからいかに分離増殖させるかが大きな課題である。

サイトカインを用いた心筋再生療法

骨髄には心筋細胞、血管内皮細胞、平滑筋細胞など種々

の細胞に分化する多能性の幹細胞が存在し、必要に応じて血液中に流出し組織の再生に貢献していることが示されてきた。この幹細胞の流血中への動員を白血病の治療の際に用いられる granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)などのサイトカインを用いることにより増強することで心筋組織の再生を促進させることが可能である¹⁵⁾。これらサイトカインの皮下投与は非侵襲的で簡便な治療法としてすでに臨床応用が開始されその効果が期待されている。これらのサイトカインは骨髄からの幹

細胞の動員に加え、病変部の心筋細胞そのものに作用し細胞死(アポトーシス)を抑制することで心機能を改善するという報告もされており¹⁶⁾、今後の臨床試験における治療効果の評価と併行して効果発現の基礎的なメカニズムの解明も重要となっている。

組織工学(tissue engineering)による心筋再生医療

細胞浮遊液の注入による移植法では、細胞が互いに解離した状態で組織内に導入されるため、移植場所の制御が困難なことや流出・壊死により細胞が損失することが問題となっている。また、細胞浮遊液の移植では先天性心疾患など欠損組織を補完する治療は困難である。そこで近年、組織工学の技術を用い体外で心筋組織を再構築し移植する研究が始まっている¹⁷⁾。

他の臓器同様に細胞を播種する足場として生体吸収性のスキャフォールドを用いた研究が世界的な主流となっている。これまでに報告されている方法として生体吸収性高分子からなるスキャフォールドを作成し、それを足場として細胞を播種する手法(図2A)および溶液状の支持材料と細胞を混合したのち重合する手法(図2B)が報告されている。

前者の方法としては、生体吸収性高分子のスキャフォールドとしてメッシュあるいはスポンジ状のポリグリコール酸、コラーゲン、ゼラチン、アルギン酸を用いた研究が報告されている。ゼラチンあるいはアルギン酸を使った心筋組織に関しては不全心筋モデルへの移植実験が行われ、その生着と心機能の改善が報告されている。これらあらかじめ重合した高分子の構造体を用いる場合には内部にまでいかに細胞を播種するかが大きな課題となっている。一方、後者の手法はZimmermannらのグループが、コラーゲン溶液と心筋細胞を混和しシリコンモールド内で培養することにより比較的細胞が内部まで入り込んだ3次元心筋組織の再生に成功している¹⁸⁾。彼らは *in vitro* での張力測定を行うとともに伸展負荷により組織の配向性の付与と張力の増進を実現している。

上記した2つの手法はいずれも生体外で心筋組織を形

作ったうえで移植しようとするものであるが、細胞浮遊液の移植と再生心筋組織の移植の中間に位置するアプローチとして溶液状の支持材料と細胞を混合したものを直接不全心筋部に注入する方法も報告されている(図2C)。これにより細胞浮遊液の移植時に問題となる細胞の損失を軽減できる可能性があり、これまでにフィブリンあるいはコラーゲン溶液と細胞を混和後、不全心筋部に注入することで心機能が改善することが報告されているが細胞浮遊液の注入同様に注入部位の組織傷害が問題となることが予測される¹⁹⁾²⁰⁾。

細胞シート工学による心筋組織再生

一方、われわれは独自に開発した細胞シート工学の技術を用いて心筋組織再生の研究を展開している²¹⁾。温度応答性培養皿から温度降下処理のみで回収した細胞シートを積層化することで生体吸収性のスキャフォールドを用いることなく3次元組織を再構築できる(図2D)。この技術によりスキャフォールドを用いた場合には作製困難であった細胞密度の高い組織再生が可能であり、スキャフォールドの分解に伴う炎症反応を避けることができる。ラット心筋細胞シートを重層化すると細胞シート間には1時間以内にギャップジャンクションが形成され、同期して拍動することが明らかとなっている。この短時間での電気的結合は細胞シート脱着時に細胞下面に温存されている接着因子が細胞シート間で糊のような役割をしていることに起因する。積層化された心筋細胞シートは *in vitro* において肉眼レベルで同期して自律拍動し、皮下組織に移植後、1年以上拍動を維持して生存することが示された²²⁾。また積層化心筋細胞シートをラット心筋梗塞モデルへ移植したところ、グラフトーホスト間には心筋細胞同士の接着が起こるとともにそれらの細胞間に心筋細胞の電気的な結合に重要であるギャップジャンクションが形成されていることが示された²³⁾。さらに虚血によって低下した心機能が改善することも確認された²⁴⁾。

臨床応用に関しては、現時点では心筋細胞のソースが

未確立であるため代替として筋芽細胞シートや間葉系幹細胞を用いた移植実験が行われている(大阪大学心臓血管外科, 国立循環器病センターとの共同研究)。すでにラット心筋梗塞モデル²⁵⁾および心筋症ハムスターモデル²⁶⁾への筋芽細胞シート移植およびラット心筋梗塞モデルへの脂肪組織由来間葉系幹細胞シート移植²⁷⁾により心機能が改善することが確認されている。現在, これらの細胞シートを大動物モデルへ移植してその効果を検討する前臨床試験が始まっており, 早期の臨床応用が期待される。

これら細胞シート移植の心機能改善効果のメカニズムとしては, 細胞が互い連結した組織として損失なく移植されることで細胞浮遊液の注入に比べ, より効果的に心筋壁のひ薄化・心室の拡大を抑制しているものと考えられる。また細胞シートから分泌される VEGF や HGF などが強力に血管新生を促進し stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) が傷害心筋への幹細胞動員に寄与している可能性が示唆されている。このように種々の液性因子がいわば“取替え不要の貼り薬”のように細胞シートから安定かつ持続的に分泌されることにより心筋再生に貢献しているものと考えられる。

このようにシート状の細胞を積層化することで3次元組織を再生する細胞シート工学は今まで不可能であったことを可能としており, とくに細胞密度が高く細胞が互いに連結している心筋組織の再生にはきわめて有用と考えられ今後心筋組織の再生に大きく貢献するものと考えられる。

心筋の組織工学における課題と展望

組織工学的手法を用いて3次元的心筋組織を再生することは可能となっているが, 今後の臨床応用にむけていくつかの課題がある。第一は細胞ソースである。現段階では何らかの幹細胞から心筋細胞を分化誘導し, 十分量にまで増殖させる技術は未確立である。したがって, 臨床応用を目指して筋芽細胞や間葉系幹細胞などを用いて心筋再生を促進しうる組織を作製し移植することが試

みられている。自律拍動して心臓のポンプ機能を補助するような心筋組織を再生するには心筋細胞のソースに関する技術革新を待たなければならないが, 前記したように種々の幹細胞の可能性が示されており近い将来この課題が解決されるものと期待される。

次に課題となっているのがいかに再生心筋組織そのものの内部に血管網を新生し, 酸素・栄養の供給増大をはかりより厚い心筋組織を再生するかである。生体の心筋組織では血管が約10%の体積を占有しており, 毛細血管相互の距離も約15 μm ときわめて高密度な血管網が形成されている。毛細血管網を伴わず培地や間質液の拡散のみで生存できる心筋組織の厚さは50~100 μm と考えられており, それ以上の厚みのある心筋組織の再生には新たな技術開発が必要となっている。通常, 再生組織内の血管網形成は移植後ホストからの血管新生を待つことになる。そこでより厚い組織を作るアプローチとして移植後の組織内への血管新生を促進する方法がある。一つは VEGF, HGF, FGF など血管新生を促進する蛋白・遺伝子を再生組織の移植の際に導入することにより血管新生を促進することが可能である。あるいは内皮細胞・血管内皮前駆細胞といった血管の細胞ソースを導入することにより血管新生を促進することもできる。実際, われわれも血管内皮細胞と心筋細胞を混合して作製した共培養細胞シートを移植することにより再生組織内の血管新生が促進されることを確認している²⁸⁾。生体内での血管新生に対し生体外であらかじめ毛細血管網を含有した組織を再構築したうえで移植するアプローチも追求されている。これまでに種々の微細加工技術を用いた培養基材や高分子材料をマイクロオーダーで3次元的心筋血管網状に加工することが実現しており, これらの基材に内皮細胞を播種し周囲に目的の細胞を培養することで毛細血管網を伴った組織を再生する試みがなされている。一方, われわれは生体内における新たなアプローチとして最初に移植した重層化心筋細胞シートに十分な血管が新生されるのを待って新たな重層化心筋細胞シートを繰り返し移植することにより, 血管網を伴ったより厚く(約1 mm), しかも同期して自律拍動する心筋組織を再生することを可能としている。さらに既存血管上に移植を反復することにより血管付きの心筋組織を作製し異所性

に移植することも実現した²⁹⁾。このように再生組織内へ血管網を導入する研究は多面的なアプローチにより飛躍的に発展しており、再生可能な心筋組織のさらなるスケールアップが期待され、実現すれば欠損部の補完のみならず心臓そのものの再生も可能になるかもしれない。

おわりに

心筋に対する再生医療の研究開発は、飛躍的に進んでおり、近い将来重症心不全に対する有効な治療法の一つとなるものと予測される。しかしながら、前述した細胞ソースの開発、心筋組織内の血管網新生法に加え、再生組織の保存法、移植法さらにその安全性と有効性の確保に関し多分野にまたがる研究開発が必要であり、フィールドを越えた研究者間の連携と融合が必須であろう。また、臨床の現場においても細胞の単離から移植に至る行程、さらには移植後のケアに関し再生医療という新しい医療に対する専門的な看護体制の整備が必須と考えられる。これには看護従事者が再生医療に対し早くから興味を持ち、その知識や技術を習得することが肝要であり、そのことが再生医療の発展を加速し、多くの人命を早期に救うものと期待したい。

●引用・参考文献●

- 1) Losordo, D. W., Vale, P. R., Symes, J. F., et al. : Gene therapy for myocardial angiogenesis : initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation*, 98 : 2800-2804, 1998.
- 2) Grines, C. L., Watkins, M. W., Helmer, G., et al. : Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris. *Circulation*, 105 : 1291-1297, 2002.
- 3) Ahmet, I., Sawa, Y., Yamaguchi, T., et al. : Gene transfer of hepatocyte growth factor improves angiogenesis and function of chronic ischemic myocardium in canine heart. *Ann. Thorac. Surg.*, 75 : 1283-1287, 2003.
- 4) Nakajima, H., Sakakibara, Y., Tambara, K., et al. : Therapeutic angiogenesis by the controlled release of basic fibroblast growth factor for ischemic limb and heart injury : toward safety and minimal invasiveness. *J. Artif. Organs*, 7 : 58-61, 2004.
- 5) Soonpaa, M. H., Koh, G. Y., Klug, M. G., et al. : Formation of nascent intercalated disks between grafted fetal cardiomyocytes and host myocardium. *Science*, 264 : 98-101, 1994.
- 6) 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.
- 7) Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., et al. : Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*, 410 : 701-705, 2001.
- 8) Mathur, A. and Martin, J. F. : Stem cells and repair of the heart. *Lancet*, 364 : 183-192, 2004.
- 9) Wollert, K. C., Meyer, G. P., Lotz, J., et al. : Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction : the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*, 364 : 141-148, 2004.
- 10) Asahara, T., Murohara, T., Sullivan, A., et al. : Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*, 275 : 964-967, 1997.
- 11) Menasche, P., Hagege, A. A., Scorsin, M., et al. : Myoblast transplantation for heart failure : *Lancet*, 357 : 279-280, 2001.
- 12) Caspi, O. and Gepstein, L. : Potential applications of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1015 : 285-98, 2004.
- 13) Beltrami, A. P., Barlucchi, L., Torella, D., et al. : Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*, 114 : 763-776, 2003.
- 14) Oh, H., Bradfute, S. B., Gallardo, T. D., et al. : Cardiac progenitor cells from adult myocardium : homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100 : 12313-12318, 2003.
- 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 : 10344-10349, 2001.
- 16) Harada, M., Qin, Y., Takano, H., et al. : G-CSF prevents cardiac remodeling after myocardial infarction by activating the Jak-Stat pathway in cardiomyocytes. *Nat. Med.*, 11 : 305-311, 2005.
- 17) Zandonella, C. : Tissue engineering : The beat goes on. *Nature*, 421 : 884-886, 2003.
- 18) Zimmermann, W. H., Schneiderbanger, K., Schubert, P., et al. : Tissue engineering of a differentiated cardiac muscle construct. *Circ. Res.*, 90 : 223-230, 2002.
- 19) Christman, K. L., Fok, H. H., Sievers, R. E., et al. : Fibrin glue alone and skeletal myoblasts in a fibrin scaffold preserve cardiac function after myocardial infarction. *Tissue Eng.*, 10 : 403-409, 2004.
- 20) Kofidis, T., de Bruin, J. L., Hoyt, G., et al. : Injectable bioartificial myocardial tissue for large-scale intramural cell transfer and functional recovery of injured heart mus-

- cle. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 128 : 571-578, 2004.
- 21) Shimizu, T., Yamato, M., Kikuchi, A., et al. : Cell sheet engineering for myocardial tissue reconstruction. *Bio-materials*, 24 : 2309-2316, 2003.
 - 22) Shimizu, T., Yamato, M., Isoi, Y., et al. : Fabrication of pulsatile cardiac tissue grafts using a novel 3-dimensional cell sheet manipulation technique and temperature-responsive cell culture surfaces. *Circ. Res.*, 90 : e40-48, 2002.
 - 23) Sekine, H., Shimizu, T., Kosaka, S., et al. : Cardiomyocyte bridging between hearts and bioengineered myocardial tissues with mesenchymal transition of mesothelial cells. *J. Heart Lung Transplant.*, 25 : 324-332, 2006.
 - 24) Miyagawa, S., Sawa, Y., Sakakida, S., et al. : Tissue cardiomyoplasty using bioengineered contractile cardiomyocyte sheets to repair damaged myocardium : their integration with recipient myocardium. *Transplantation*, 80 : 1586-1595, 2005.
 - 25) Memon, I. A., Sawa, Y., Fukushima, N., et al. : Repair of impaired myocardium by means of implantation of engineered autologous myoblast sheets. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 130 : 1333-1341, 2005.
 - 26) Kondoh, H., Sawa, Y., Miyagawa, S., et al. : Implantation of Tissue-Engineered myoblast sheet improves cardiac performance with attenuation of cardiac remodeling in cardiomyopathic hamsters. *Cardiovasc. Res.*, 69 : 466-475, 2006.
 - 27) Miyahara, Y., Nagaya, N., Kataoka, M., et al. : Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nat. Med.*, 12 : 459-465, 2006.
 - 28) Sekiya, S., Shimizu, T., Yamato, M., et al. : Bioengineered cardiac cell sheet grafts have intrinsic angiogenic potential. *J. Biochem. Biophysic. Res. Commun.*, 341 : 573-582, 2006.
 - 29) Shimizu, T., Sekine, H., Yang, J., et al. : Polysurgery of cell sheet grafts overcomes diffusion limits to produce thick, vascularized myocardial tissues. *Faseb J.*, 20 : 708-710, 2006.

●「音楽療法講座；成人・高齢者編開催」のお知らせ●

■日 時：2006年 7月22日(土)11：00～16：40(90分講義3コマ)
7月23日(日)9：00～12：10(90分講義2コマ)

■会 場：東海大学短期大学部高輪校舎
(東京都港区高輪2-3-23)

■受講料：10,000円

■定 員：30名

■講義内容

7月22日(土)	11：00～12：30	成人分野の音楽療法理論①
	13：30～15：00	成人分野の音楽療法理論②
	15：10～16：40	成人分野の音楽療法実践例
7月23日(日)	9：00～10：30	高齢者分野の音楽療法理論
	10：40～12：10	高齢者分野の音楽療法実践例

■講 師：今村ゆかり(東海大学教養学部講師)

■申込方法：

電話、FAX、もしくはE-mailにてお申し込みください。
ホームページからお申し込みできます。

■申込先・問い合わせ先：

学校法人東海大学エクステンションセンター
担当：井波・上田・関根
東京都港区高輪2-3-23
TEL：03-5793-7133/FAX：03-5793-7132
E-mail：ext@ttc.u-tokai.ac.jp
<http://ext.tokai.ac.jp/>

ventriculectomy. Ann Thorac Surg 71 : 2046-2049, 2001

- 11) 須磨久喜 : 左室減容術 : 外科. 新・心臓病診療プラクティス, 心疾患の手術適応と至適時期, 文光堂, 東京, 338-341, 2004
- 12) Suma, H et al : Left ventriculoplasty for ischemic cardiomyopathy. Eur J Cardiothorac Surg 20 : 319-323, 2001
- 13) Suma, H et al : Left ventriculoplasty for non-ischemic cardiomyopathy with severe heart failure in 70 patients. J Cardiol 37 : 1-10, 2001

(伊東博史・濱野公一)

g) 心移植

心臓移植は従来の治療限界となった重症心不全が対象で, これまでに66,000例以上に施行されている¹⁾. わが国では1997年10月「臓器の移植に関する法律」が施行されてから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.

■①適応

表9に心臓移植の適応を示す. 拡張型心筋症 dilated cardiomyopathy (DCM) および拡張相肥大型心筋症 dilated phase hypertrophic cardiomyopathy (dHCM) と虚血性心筋疾患が主な対象疾患で, DCM と dHCM の診断確定には心筋生検が必須である. 適応検討では, 表9の2, 3に示す適応条件および除外条件に加え, 免疫抑制療法を一生継続する必要があることより, 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慎重に評価する.

■②適応決定と待機

適応決定は, 当面各施設内検討会と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の後, 諸手続きを経て日本臓器移植ネットワークに登録し, 移植待機となる. なお, わが国での心臓移植は現在7施設に限定されている. 待機中はいつでも移植できるように患者管理を続ける. 心機能改善, 感染, 臓器障害などで適応外となる症例があるため, 再検討を6ヵ月ごとに行う. 心不全が進行し, 諸臓器障害を伴う症例では, 左心補助人工心臓 left ventricular assist system (LVAS) の適応を

[表9] 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) 長期間または繰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 (angiotensin converting enzyme) 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>A) 絶対的除外条件</p> <p>1) 肝臓, 腎臓の不可逆的機能障害</p> <p>2) 活動性感染症 (サイトメガロウイルス感染症を含む)</p> <p>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)</p> <p>4) 薬物依存症 (アルコール性心筋疾患を含む)</p> <p>5) 悪性腫瘍</p> <p>6) HIV (human immunodeficiency virus) 抗体陽性</p> <p>B) 相対的除外条件</p> <p>1) 腎機能障害, 肝機能障害</p> <p>2) 活動性消化性潰瘍</p> <p>3) インスリン依存性糖尿病</p> <p>4) 精神神経症 (自分の病氣, 病態に対する不安を取り除く努力をしても, 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>5) 肺梗塞症の既往, 肺血管閉塞病変</p> <p>6) 膠原病などの全身性疾患</p>

考慮する. 現時点では, 体外設置型の東洋紡製国立循環器病センター型 (国循型) と植込み型のNovacor LVASがある²⁾.

■③ドナー心の評価とレシピエント候補の決定

心臓移植のドナーとして以下は適さない; 全身性の活動性感染症がある場合, HIV (human immunodeficiency virus) 抗体, HTLV-1 (human T-cell leukemia virus-1) 抗体, HBs (hepatitis B surface) 抗原, HCV (hepatitis C virus) 抗体などの陽性者, Creutzfeldt-Jakob病およびその疑い,

悪性腫瘍がある場合、心疾患、心臓外傷、開心術の既往がある場合。

年齢は60歳以下が対象となるが、男性45歳、女性50歳以上では冠動脈硬化性病変に注意する。また、ドパミン10 μ g/kg/min相当以上の強心薬を必要とする場合は慎重な評価が必要である。ドナー心としての最終判定は、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選定は、まず適合条件として、血液型の一致あるいは適合、サイズの適合(体重差-20~+30%が望ましい)、前感作抗体がないこと(リンパ球・クロスマッチを実施)が検討される。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(status 1を優先:表10)、ABO式血液型および待機期間により決定する。血液型は一致が優先され、一致者がいなければ適合者に配分される。以上の選定で同一条件の候補が複数いる場合は待機期間の長い者から優先される。

■④移植手術および移植後管理³⁾

手術法には、心房位で吻合するLower-Shumway法と、上・下大静脈で吻合するbicaval法がある。われわれ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法を採用している⁴⁾。

移植手術において重要なことはドナー心の虚血時間を短縮することで、レシピエント手術は、ドナー心摘出手術の進行および搬送状況を把握して進め、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。

移植手術後早期の注意点は、免疫抑制と感染対策である。免疫抑制療法には、一般的にシクロスポリン(ネオール)あるいはタクロリムス(プログラフ)、ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト)、ステロイド(プレドニン)の3者併用療法で行われる。腎機能障害を認める症例などでは、免疫抑制の導入においてCD3に対するモノクローナル抗体(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

[表10]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

<p>Status 1: 次の(ア)~(エ)までの状態のいずれかに該当すること</p> <p>(ア)補助人工心臓を必要とする状態</p> <p>(イ)大動脈内バルーンパンピング(IABP)を必要とする状態</p> <p>(ウ)人工呼吸を必要とする状態</p> <p>(エ)ICU, CCUなどの重症室に収容され、かつ、カテコラミンなどの強心薬の持続的な点滴投与が必要な状態</p> <p>Status 2: 待機中の患者で、上記以外の状態</p> <p>Status 3: Status 1, Status 2で待機中、除外条件(感染症など)を有する状態のため一時的に待機リストから削除された状態</p>
--

フォグロブリン:HATG)が用いられる。急性拒絶反応は、移植後1年以内に発生する頻度が高く、また明らかな臨床症状を伴うことが少ないため、心内膜心筋生検を定期的に行う。治療を要する拒絶反応(国際心臓肺移植学会グレード3a以上)を認める場合には、ステロイドパルス療法を行う⁵⁾。感染対策においては、細菌感染症のみならずサイトメガロウイルス cytomegalovirus (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重要である。慢性期に注意すべきものとして、移植心冠動脈病変や悪性リンパ腫(post transplant lymphoproliferative disorder; PTLD)などの悪性腫瘍がある。

■⑤わが国の心臓移植の現状^{6,7)}

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、そのうち27例はわが国で心臓移植を受けた。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。

その後、1例の心臓移植が行われ、現在のわが国での移植例は28例である(表11)。年齢は平均37歳で、男性21例、女性7例であった。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、虚血性および非虚血性心筋症がほぼ同数の国際レジストリーと異なる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。

[表11] わが国における心臓移植症例

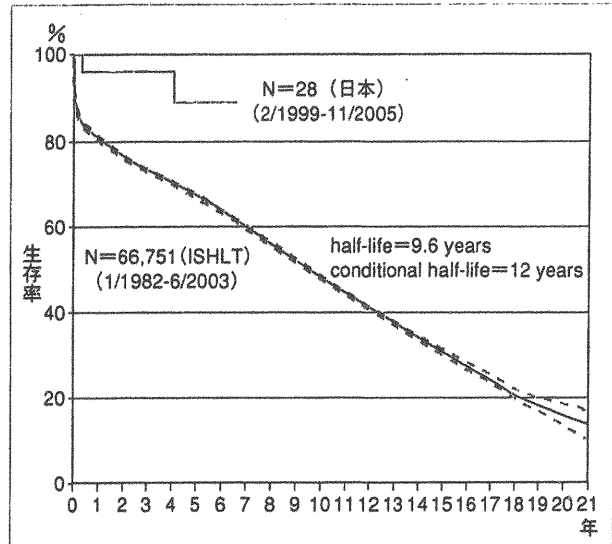
移植症例数	28例
年齢	8～61 (平均37) 歳
性別	男性：21例, 女性：7例
原疾患	拡張型心筋症：19例, 拡張相肥大型心筋症：5例 薬剤性心筋症：1例, 虚血性心筋疾患：1例 心筋炎後心筋症：1例, 先天性心疾患：1例
待機状況	Status 1：全例 補助人工心臓装着：20例 強心薬持続投与：8例
待機期間 (status 1)	29～1,304 (平均619) 日 [21例]
補助人工心臓補助期間	21～1,227 (平均651) 日 [14例] (最長例：東洋紡-左室型) 東洋紡-左房型：1例 東洋紡-左室型：13例 [9例] Novacor：2例 [1例] HeartMate-IP：2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

待機状況は全例 status 1 で、うち 20 例が LVAS 装着例であった。待機期間 (status 1) は、平均 669 日で、最長は 1,304 日に及び、1 年以上の待機例は 21 例であった。LVAS 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。死亡はこれまで 2 例 (移植 5 ヶ月後および 4 年 2 ヶ月後：共に感染症) であるが、他の 26 例の経過は良好で、最長 6 年 9 ヶ月に及んでいる。わが国の累積生存率を国際レジストリーと比較すると、施行数は少ないものの成績は良好である (図 41)。

■まとめ

わが国での心臓移植施行例は少なく、さらに重症例のみが長い待機期間後に行われているが、移植後の成績は良好であり、心臓移植が末期心不全に対する治療選択の一つとして定着することが望まれる。



[図41] 心臓移植後の累積生存率

文献

- 1) Taylor, DO 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) 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
- 3) 中谷武嗣ほか : 心臓移植療法のパラダイムシフト. 治療 86 : 2147-2155, 2004
- 4) Kitamura, S et al : Modification of bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation. Ann Thorac Surg 72 : 1405-1406, 2001
- 5) 植田初江ほか : 臓器移植の病理 : 心臓移植. 移植 38 : 8-13, 2003
- 6) 日本臓器移植ネットワーク HP. <http://www.jotnw.or.jp/>
- 7) 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

(中谷武嗣)

h) 心不全治療のメガトライアル

心不全は心疾患による死亡あるいは入院の原因となる病態の主たるものであり、その治療戦略の確立が望まれている。これまでにアンジオテンシン変換酵素 angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害薬やβ遮断薬などの予後改善効果は多くの大規模臨床試験により明らかとなり、米国および欧州の心臓病学会における心不全治療ガイドラインにおいてはこれらの薬剤の投与が禁忌となる症例以外には全例に投与することが推奨されている。しかし、これらの薬剤の予後改善効果は未だに十分とはいえず、さらなる予後改善に向け、現在

Clinical Cardiology

臨床心臓病学

編集

松崎益徳

山口大学教授

吉川純一

大阪掖済会病院院長

文光堂

- a) 急性心不全の定義 b) 病態生理 c) 急性心不全の原因別病態
- 2) 診断 48
a) 症状 b) 身体所見 c) 胸部X線 d) 心電図
e) 心エコー図 f) 心臓カテーテル
- 3) 治療 54
a) 基本的考え方 b) 一般療法 c) 薬物療法
d) 非薬物療法
- 3. 慢性心不全** ————— 59
- 1) 病因 59
- 2) 病態生理 59
a) 拡張不全 b) 慢性心不全の発症, 進展に
関与するカテコラミンの作用 c) レニン-
アンジオテンシン-アルドステロン系の関与
- 3) 診断 62
- a) 症状 b) 身体所見 c) 胸部X線 d) 心電図
e) 血液検査 f) 心エコー図 g) 心臓カテー
テル h) 診断基準
- 4) 治療 78
a) 薬物療法 b) 慢性心不全の生活管理 c) ペー
シング療法 d) 温熱療法 e) 左心補助人工心
臓 (LVAS) f) 重症心不全に対する外科治療
g) 心移植 h) 心不全治療のメカトリアル
- ☆慢性心不全と運動耐容能 110
☆慢性心不全と交感神経系 113
☆慢性心不全とレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 116
☆慢性心不全とサイトカイン 118
☆慢性心不全と心筋内 Ca^{2+} ホメオスタシス 121
☆慢性心不全と酸化ストレス 123
☆慢性心不全に対する再生療法 125

IV. ショック

127

1. はじめに ————— 128
1) 概念 128
2) 重症度評価 129
3) 緊急処置 129
2. 心原性ショック ————— 131
1) 病因・症状・身体所見 131
2) 診断 131
3) 治療 131
3. 出血性ショック ————— 132
1) 病因・症状・身体所見 132
2) 診断 132
3) 治療 133
4. 敗血症性ショック ————— 133
1) 病因・症状・身体所見 133
2) 診断 134
3) 治療 134
5. アナフィラキシーショック ————— 135
1) 病因・症状・身体所見 135
2) 診断 135
3) 治療 136
☆ビタミン欠乏によるショック 137

V. 冠動脈疾患

139

1. 狭心症 ————— 140
1) 成因・病理・病態 140
a) 狭心症の病因 b) 心筋虚血によって何が
起こるか c) 狭心症の分類
2) 診断 146
a) 病歴 b) 心電図 c) 心エコー図 d) 血液生
化学検査 e) 核医学検査 f) 心臓カテーテル
g) 血管内超音波法 (IVUS) h) 鑑別診断
i) 負荷心電図・負荷心エコー図・負荷心筋シ
ンチグラム j) MRI・CT
3) 治療 161
a) 生活面での指導 b) 薬物療法 c) インター
ベンション治療 d) 冠動脈バイパス術
2. 心筋梗塞 ————— 184
1) 成因・病理・病態 184
a) 急性心筋梗塞の冠動脈病変 b) 急性心筋
梗塞の心筋病変
2) 診断 188
a) 病歴 b) 心電図 c) 心筋マーカー d) 画
像診断
3) 治療 194
a) 急性期薬物療法 b) 血栓溶解療法 c) イ
ンターベンション治療 d) 慢性期薬物治療
e) 心筋梗塞治療のメカトリアル
4) 合併症の診断と治療 214
a) 心原性ショックをきたす合併症 b) 不整脈
c) その他の合併症
5) リハビリテーション 224
- ☆狭心症：心エコー図法の果たす役割 182

〈検印省略〉

臨床心臓病学	定価(本体 15,000 円+税)
2006 年 3 月 15 日 第 1 版第 1 刷発行	編集者 = <small>まつぎますのり よしかわじゅんいら</small> 松崎益徳・吉川純一 発行者 = 浅井宏祐 発行所 = 株式会社文光堂 〒113-0033 東京都文京区本郷 7-2-7 電話 (03)3813-5478(営業) (03)3813-5411(編集)
乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。	印刷所 = 公和図書
©松崎益徳・吉川純一, 2006	Printed in Japan
ISBN4-8306-1676-8	

- ・本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社文光堂が保有します。
- ・**JCLS** (株)日本著作出版権管理システム委託出版物
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(株)日本著作出版権管理システム(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199, e-mail: info@jcls.co.jp)の許諾を得てください。

日本における心臓移植の現況

中谷 武剛*

特集 心臓移植の現況

Present status of heart transplantation in Japan

わが国での心臓移植施行数は27例であり、全例がStatus 1で、うち70%が左心補助人工心臓装着例と重症であった。その待機期間はStatus 1として平均1年8カ月(最長3年6カ月)と長期に及んでいるが、その成績は最長6年で累積生存率83.5%と国際レジストリーに比して良好である。また、わが国で臓器提供が受けられない体重の小さい小児例を含め93例が渡航移植を受けており、特に臓器移植法制定後は小児例が増加しているが、帰国後の成績は良好である。

Takeshi Nakatani*

key words : 心臓移植, 左心補助人工心臓(LVAS), 渡航移植

臓器移植法における心臓移植は1999年2月に第1例目が行われ、これまでに27例が施行されてきた^{1,2)}。また、渡航移植例に関しては93例が報告されている。今回、わが国における心臓移植の現況について渡航移植例も含め概説する。

心臓移植登録および心臓移植施行例

1997年10月の臓器移植法施行後に日本臓器移植ネットワークに登録された心臓移植希望者は、2005年1月31日の時点において204名となった。そのうち22例はわが国で心臓移植を受け、18例は海外渡航移植を行い、11例は心機能回復例も含む登録取り消し例で、67例は待機中に死亡し、86例が移植待機中であった³⁾。その後、5例の心臓移植が行われ、現在のわが国での移植例は27例で、2005年5月2日現在の登録待機は72例である(表1)。

臓器移植法施行後、これまでの脳死臓器提供は37例であるが、うち27例で心臓移植が施行されており、提供者数に比して心臓移植施行例の比率は諸外国より高い。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、01年6例、02年5例と増加傾向であった。しかし、03年は0例であった。翌04年は2月に同時施行された2例を含め5例で、05年は2月に3例、3月に2例が行われている。

移植患者の年齢は8~61(平均37)歳で、15歳未満2例、成人25例(20歳代6例、30歳代7例、40歳代9例、50歳代2例および60歳代1例)であった(表1)。性別は、男性20例、女性7例であった。原疾患は、拡張型心筋症18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例で、大部分は非虚血性の心筋症であり、虚血性および非虚血性心筋症がほぼ同数で大半を占めている国際レジストリーとは大きく異なっている。

実施施設としては当初、国立循環器病センター、大阪大学および東京女子医科大学の3施設に限定され、その後、東京大学、埼玉医科大学、東北大学および九州大学の4施設が追加された。これまでの施行数は、当センター13例、阪大9例、東女医大2例、埼玉医大、九大および東北大が各1例である。

*Department of Organ Transplantation, National Cardiovascular Center 国立循環器病センター臓器移植部

表1 わが国における心臓移植症例

No.	移植 施行日	レシピエント		原疾患	施行施設	ドナー		待機状況	LVAS
		年齢	性			年齢	性		
1.	1999. 2.28	40歳代	男性	dHCM	阪大	40歳代	女性	Status I	Novacor
2.	1999. 5.12	40歳代	男性	DCM	国循セン	30歳代	男性	Status I	Toyobo(LA)
3.	1999. 6.13	20歳代	男性	DCM	国循セン	20歳代	男性	Status I	(-)
4.	2000. 3.29	10歳未満	男性	DCM	阪大	20歳代	(-)	Status I	(-)
5.	2000. 4.25	40歳代	男性	dHCM	阪大	50歳代	女性	Status I	Toyobo(LV)
6.	2000. 7. 8	40歳代	女性	DCM	国循セン	20歳前	女性	Status I	Toyobo(LV)
7.	2001. 1. 8	10歳代	男性	DCM	国循セン	30歳代	男性	Status I	Toyobo(LV)
8.	2001. 1.21	50歳代	男性	DCM	国循セン	50歳代	女性	Status I	Toyobo(LV)
9.	2001. 2.26	40歳代	男性	dHCM	阪大	20歳代	女性	Status I	Novacor
10.	2001. 3.19	30歳代	男性	DCM	国循セン	20歳代	男性	Status I	Toyobo(LV)
11.	2001. 7.26	40歳代	女性	DCM	女子医大	10歳代	女性	Status I	(-)
12.	2001.11. 3	20歳代	男性	DCM	国循セン	30歳以下	女性	Status I	Toyobo(LV)
13.	2002. 1. 2	20歳代	女性	dHCM	阪大	40歳代	男性	Status I	HeartMate-IP
14.	2002. 8.30	30歳代	女性	心筋炎後心筋症	阪大	30歳代	女性	Status I	HeartMate-IP
15.	2002.11.11	30歳代	男性	DCM	国循セン	50歳代	女性	Status I	(-)
16.	2002.11.13	30歳代	男性	DCM	阪大	30歳代	男性	Status I	(-)
17.	2002.12.30	30歳代	男性	薬剤性心筋症	女子医大	30歳代	男性	Status I	(-)
18.	2004. 2. 5	40歳代	男性	DCM	国循セン	50歳代	男性	Status I	HeartMate-VE
19.	2004. 2. 5	30歳代	男性	dHCM	国循セン	40歳代	女性	Status I	Toyobo(LV)
20.	2004. 5.20	50歳代	女性	DCM	国循セン	40歳代	男性	Status I	Toyobo(LV)
21.	2004. 7. 5	20歳代	女性	DCM	埼玉医大	40歳代	(-)	Status I	Toyobo(LV)
22.	2004.11.20	40歳代	男性	先天性心疾患	阪大	(-)	男性	Status I	(-)
23.	2005. 2.15	60歳代	男性	DCM	国循セン	成人	男性	Status I	Toyobo(LV)
24.	2005. 2.16	20歳代	男性	ICM(川崎病)	九大	50歳代	女性	Status I	Toyobo(LV)
25.	2005. 2.23	40歳代	男性	DCM	国循セン	(-)	女性	Status I	HeartMate-VE
26.	2005. 3. 9	20歳代	女性	DCM	東北大	20歳代	男性	Status I	Toyobo(LV)
27.	2005. 3.16	30歳代	男性	DCM	阪大	40歳代	男性	Status I	(-)

DCM: 拡張型心筋症. dHCM: 拡張相肥大型心筋症. ICM: 虚血性心筋疾患. (-): 公表せず
 Toyobo(LA): 東洋紡製左房脱血型. Toyobo(LV): 東洋紡製左室脱血型. HeartMate-IP: HeartMate 空気圧駆動型.
 HeartMate-VE: HeartMate 電気駆動型
 阪大: 大阪大学. 国循セン: 国立循環器病センター. 女子医大: 東京女子医科大学. 九大: 九州大学

表2 わが国での心臓移植における補助人工心臓装着例

1. 体外設置型	東洋紡製国循型 13例
	左房脱血方式 1例(39日)
	左室脱血方式 12例(21~1,227<平均620)日
	【8例】
2. 体内収納型	HeartMate-IP(空気圧駆動) 2例(518日, 590日)
	【2例】
	HeartMate-VE(電気駆動) 2例(993日, 1,056日)
	【2例】
	Novacor 2例(125日, 1,087日)
	【1例】

(): 補助期間. 【 】: 1年以上補助例

待機状況および待機期間

待機状況は全例 Status I で、登録前あるいは登録後に心不全の増悪のため左心補助人工心臓(LVAS)の装着を必要とした症例が19例あり、その他は重症室に収容されカテコラミン等の強心薬の持続点滴が施行されていた⁴⁾。

装着されたLVASは、体外設置型の東洋紡製国循型13例(左房脱血1例、左室脱血12例)、体内植え込み型のNovacor(電磁駆動方式)2例、Thoratec HeartMate-IP(空気圧駆動方式)2例、

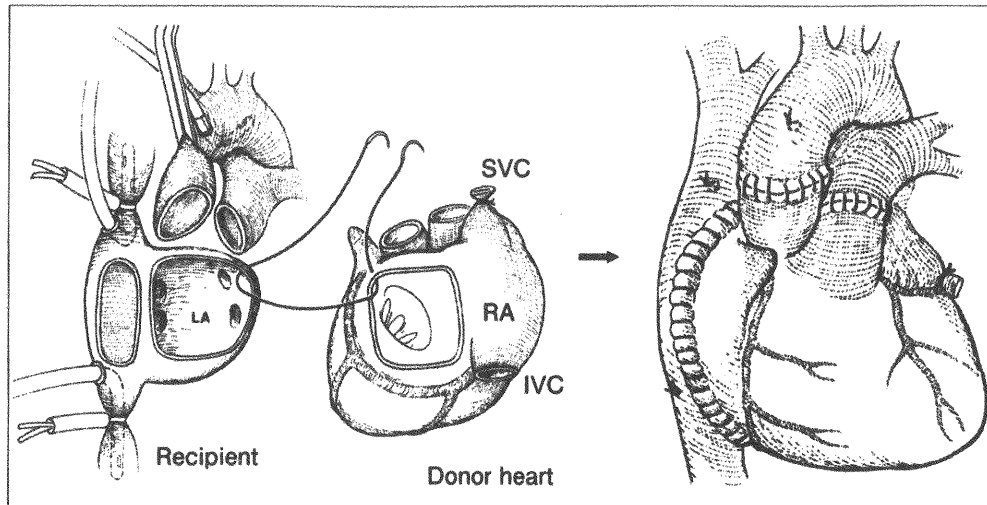


図1 Lower-Shumway 法
(McCarthy PM et al., 1996⁵⁾より)

HeartMate-VE(モータ駆動方式)2例であった(表2)。その補助期間は21～1,227(平均623)日であった。このうち、1年以上の補助例は13例で、システム別では、東洋紡製左室脱血型8例、HeartMate-IP 2例、HeartMate-VE 2例、Novacor 1例であった。

総待機期間(Status 1 + Status 2)は、29～2,015(平均666)日で、そのうち Status 1 の待機期間は29～1,304(平均599)日であった。1年以上の待機例は総待機期間で見ると20例、Status 1 の待機期間では13例であった。待機3カ月以内に移植に至った症例は3例で、全例当初から Status 1 での待機例であった。

ドナーおよびドナー手術

ドナーは10歳代から50歳代で性別に著明な差はなかった(表1)。ドナーよりレシピエントの体重が小さかった症例は7例で、過半数はドナーとレシピエントが同姓であった。

搬送に関しては、ドナー施設が移植施設と同地方であったのは3例のみで、他の24例は遠隔地であった。搬送手段は、20例でチャーター機、5例でヘリコプターが用いられた。なお、同一地方内の2例においては緊急自動車による搬送が行われた。搬送時間はネットワークの調整のもとで警察、救急・消防隊等の協力が得られ、26～165

(平均101)分であった。

ドナー手術においては、全例が多臓器摘出であった。そのうち、心臓摘出時に配慮を要する肺と肝臓の提供を検討すると、心臓と同時に肺および肝臓摘出を行ったのが14例、肺が4例、肝臓が6例であった。

摘出に際して用いられた心保存液は施設により異なり、当センターと東女医大は、当初の7例(おのおの6例、1例)は St.Thomas 液(ミオテクター)を用いていた。その後、両施設とも Celsior 液に変更し、東北大の1例を含めこれまでに9例で用いられている。阪大は当初より modified Collins 液(Euro Collins 液に glucose, magnesium を添加)を用い、埼玉医大は Bredshnieder 液を、九大は UW 液を用いている。

レシピエント移植手術

手術法は、先天性心疾患の1例を除き、心房位で吻合する Lower-Shumway 法(図1)(11例)あるいは、上・下大静脈で吻合を行う bicaval 法(図2)(15例)で行われた⁵⁾。なお、bicaval 法15例のうち13例は、上・下大静脈でレシピエント心臓を切断せずに右房後壁の一部を残存して上大静脈から下大静脈までの連続性を残す modified bicaval 法であった(図3)⁶⁾。

移植手術時の虚血時間は137～313(平均216)

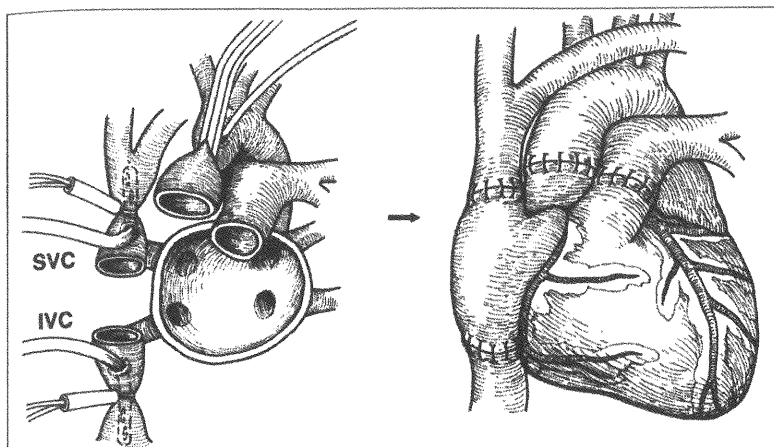


図2
Bicaval 法
(McCarthy PM et al., 1996⁵⁾より)

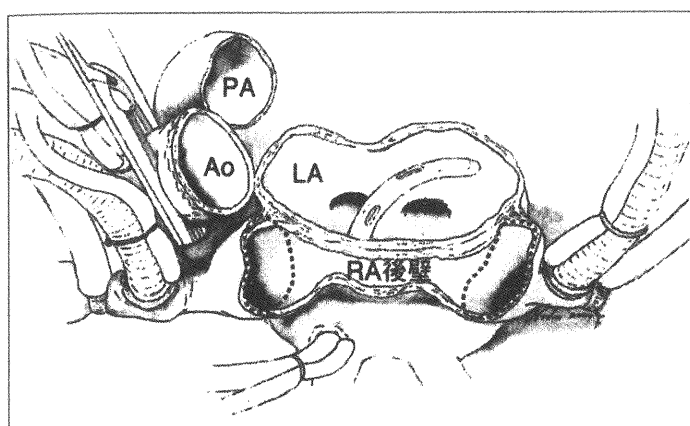


図3 Modified bicaval 法
(Kitamura S et al., 2001⁶⁾より)

表3 わが国での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 [AZ → MMF 3例]
CyA + MMF + PRD	21例 [CyA → Tac 6例]
Tac + MMF + PRD	3例
追加免疫抑制	
OKT-3	8例
HATG	4例
バシリキシマブ	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, OKT-3: ムロモナブ CD3, HATG: リンフォグロブリン

分で、4時間を越えた症例は5例であった。

手術後に循環不全をきたし、補助循環を要した症例は2例あり、経皮的心肺補助法(PCPS)あるいはIABPが適応された。2例ともその後心機能が回復し、補助循環から離脱後、心機能は良好であった。また、術後早期に血液透析を必要とする腎機能障害を3例に認めたが、抗胸腺細胞グロブリン製剤を用いることで全例回復した。

免疫抑制療法⁷⁻¹⁰⁾

基本免疫抑制療法としては、表3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)を用いた三者併用療法が採用されている。なお、手術後早期には、PRDではなくメチルプレドニゾロン(MP)

が用いられる⁷⁻¹⁰⁾。

CyAは、わが国では当初からマイクロエマルジョン製剤であるネオーラルが用いられた。また、初期にはアザチオプリン(AZ)も用いられたが、最近ではMMFが全例に用いられている。なお、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であるCD3に対するモノクローナル抗体(OKT-3)および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(HATG、リンフォグロブリン)は、腎機能や肝機能障害を伴った症例や拒絶反応への治療として用いられ、induction therapyとしては用いられていない。最近1例においてバシリキシマブがinduction therapyとして用いられた。

わが国での免疫抑制療法(表3)は、CyA + AZ + PRDによるものが3例であったが、経過中に

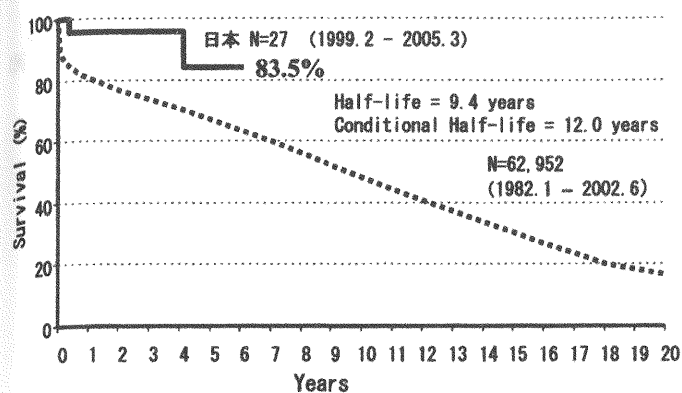


図4 心臓移植後の累積生存率
(国際心肺移植学会レジストリー2004, Taylor DO et al., 2004¹²⁾に追記)

表4 国立循環器病センターにおける登録例
(2005年4月)

症例	90 (58 : 64%)
待機中	24 (11 + 1)
LVAS	11
強心薬(+)	2
強心薬(-)	11 (1)
移植(国内)	13 (11)
移植(渡航)	14 (8)
取り消し	10 (4) ^{*1)}
他施設移行例	1 (1)
死亡	28 (22) ^{*2)}

() : 左心補助人工心臓施行患者

*¹⁾4例 : 補助人工心臓補助による心機能回復例, 2例 : カテコラミンによる心機能回復例, 1例 : IGF-1による心機能回復例, 1例 : 左室部分切除術による心機能回復例, 1例 : 筒帽弁形成術による心機能回復例

*²⁾1例 : PCPS + IABP 装着例

全例 AZ を MMF に変更された。CyA + MMF + PRD で開始されたのは 21 例であるが、6 例において経過中に CyA から Tac へ変更されている。3 例は Tac + MMF + PRD であった。

抗胸腺細胞グロブリン製剤が 12 例に用いられ、うち 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。

感染症

治療を要する感染症としては、肺炎 4 例、肺炎

およびサイトメガロウイルス(CMV)胃炎 1 例、CMV 胃炎 1 例、CMV 肝炎 1 例に認められたが、治療により軽快している。なお、CMV 胃炎に出血性胃潰瘍を伴った 1 例では胃部分切除術が行われた。

CMV 感染への予防としてのガンシクロビルや抗 CMV 抗体高力価グロブリンの投与は、21 例に行われている。また、当センターおよび阪大では、輸血による CMV 感染の危険性を減少させるため、大阪赤十字血液センターと協議のうえ、心臓移植患者に対して可能な限り CMV-seronegative 血液製剤の供給を受けている。

現状

これまでに 2 例が移植 5 カ月後および 4 年 2 カ月後に感染症で死亡したが、他の 25 例の経過は良好で、最長 6 年を超えている。図 4 は、わが国での心臓移植後の累積生存率を国際レジストリーと比較したものであるが、わが国の例数は少ないものの良好な成績を示している^{11,12)}。

国立循環器病センターにおける状況

当センターにおけるネットワークへの登録例は表 4 に示すごとく 90 例であるが、うち 58 例(64%)は待機中あるいは待機前に LVAS の装着を必要とした。

これまでに 13(11)例がわが国で心臓移植を受けたが、14(8)例はわが国では長期待機が必要として海外渡航を行っている。また、待機中に心機能の回復を認めた 9 例を含む 10(4)例が登録取り消しとなった。28(22)例は待機中に死亡し、現在 24(11)例が移植待機中である。〔()は LVAS 装着例〕

渡航移植の現状

これまでに国外での移植を受けた渡航移植例は、日本小児循環器学会ワーキンググループおよび日本移植学会広報委員会の調査では 93 例であ

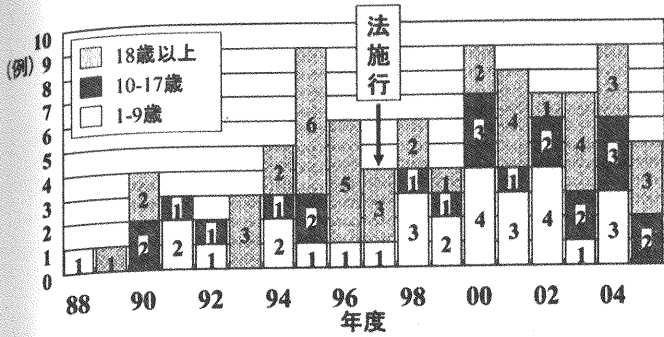


図5 海外渡航心臓移植実施数の推移
93例. 1988年1月～2005年4月20日(日本小児循環器学会ワーキンググループおよび日本移植学会広報委員会による調査)

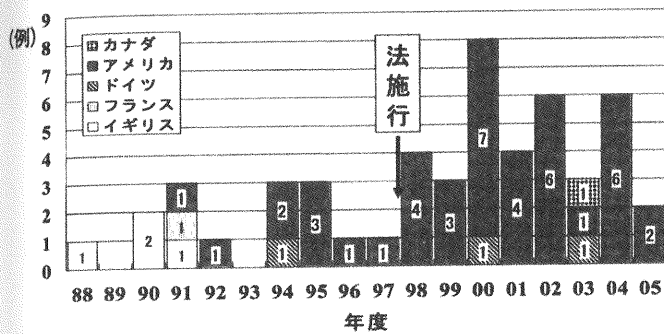


図6 小児(18歳未満)海外渡航心臓移植の渡航先の推移
51例. 1988年1月～2005年4月20日(日本小児循環器学会ワーキンググループによる調査)

る(図5).

その内訳をみると、法制定前は35例で、成人20例、小児(18歳未満)15例と成人例が多かった。法制定後の58例でみると、成人22例とくらべ小児は36例と有意に増加している。小児例を9歳以下と10～17歳でわけてみると、法施行前はのおおの8例および7例であったが、法施行後は21例と15例であり、わが国の臓器移植法では15歳未満では臓器提供ができないことが影響し、年少者が増加している。

小児例での渡航先をみると、法施行前では当初ヨーロッパが多かったが、1990年代に入ると米国が増加した(図6)。法施行後は渡航先の多くは米国であり、総数では42例(80%以上)である。

小児例の成績は、国内移植2例は現在死亡はなく、渡航例は5年生存率で90%と国際レジスト

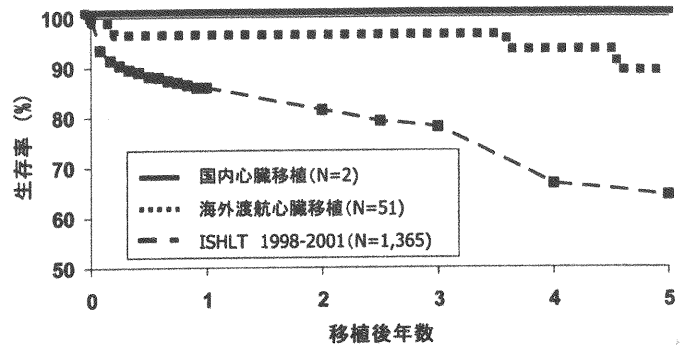


図7 小児心臓移植後の累積生存率
：世界・海外渡航・国内移植の比較
(日本小児循環器学会ワーキンググループによる調査)

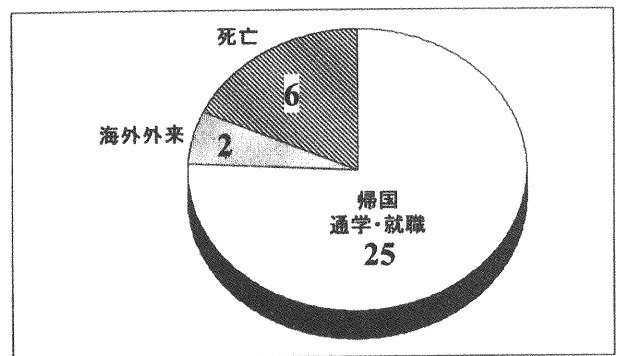


図8 法制定後小児海外渡航心臓移植者(33例)の予後
1997年10月～2005年4月20日(日本小児循環器学会ワーキンググループによる調査)

リーよりも良好な成績を示している(図7)。

また、法制定後の小児海外渡航移植例では、図8に示すように6例が移植後死亡し、2例が現在海外で外来管理されているが、25例が帰国し、通学あるいは就職している。この良好な成績は、きめ細かな管理を行うことでもたらされていると考えられる。

まとめ

わが国での心臓移植は、これまでに27例と施行数は少なく、施行例の全例がStatus 1で、うち70%がLVAS装着例と重症であり、その待機期間もStatus 1として平均1年8カ月と長期に及んでいるが、その成績は良好である。また、わが国で臓器提供が受けられない体重の小さい小児例を含

め93例が渡航移植を受けているが、帰国後の成績は良好であり、わが国で安定した移植例の管理が行われていることが示されている。今後は、諸外国と同様、長期生存に向けて、移植心冠動脈病変への対応が重要であり、移植心冠動脈病変への有効性も示されている新たな免疫抑制剤などの導入も積極的に進める必要がある。

わが国における心臓移植例は少ないものの、現在では移植後の管理数も徐々に増加し、難治性心不全への治療選択として考慮されることも多くなってきた。今後、心臓移植の定着化を図るとともに、その代替手段として期待される植え込み型補助人工心臓の臨床への導入などへの積極的な対応が肝要である。

文 献

- 1) Matsuda H, Fukushima N, Sawa Y et al.: First brain dead donor heart transplantation under new legislation in Japan. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 47: 499-505, 1999.
- 2) Kitamura S, Nakatani T, Yagihara T et al.: Cardiac transplantation under new legislation for organ transplantation in Japan. *Jpn Circ J* 64: 333-339, 2000.
- 3) 日本臓器移植ネットワークホームページ. <http://www.jotnw.or.jp/>
- 4) 中谷武嗣: レシピエント管理: 外科管理. 循環器病専門医 10 (Suppl): 86-90, 2003.
- 5) McCarthy PM, Smith JA, Siegel LC et al.: Atrial anastomosis in The Stanford Manual of Caridopulmonary Transplantation. (eds. Smith JA, McCarthy PM, Sarris GE et al.), Futura, New York, 1996, p39-43.
- 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) 中谷武嗣, 花谷彰久, 北村惣一郎: 胸部移植プロトコール集. (北村惣一郎, 黒澤博身, 松田 暉・他 編), メジカルビュー社, 2003, p15-28.
- 8) 福嶋教偉, 松宮護郎, 宮本裕治・他: 胸部移植プロトコール集. (北村惣一郎, 黒澤博身, 松田 暉・他 編), メジカルビュー社, 2003, p1-14.
- 9) 川合明彦, 黒澤博身: 胸部移植プロトコール集. (北村惣一郎, 黒澤博身, 松田 暉・他 編), メジカルビュー社, 2003, p29-36.
- 10) 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.
- 11) 中谷武嗣, 北村惣一郎: 日本の心臓移植の現況. *移植* 38: 253-257, 2003.
- 12) Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM et al.: The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth official adult report-2004. *J Heart Lung Transplant* 23: 796-803, 2004.