

特集

わが国の難治性循環器疾患診療の現状と今後の展望

移植医療*—機械的 循環補助も含めて—

中谷 武嗣**
加藤 倫子**
真野 暁子**
松津 俊宏***

Key Words : heart transplantation, ventricular assist system, endomyocardial biopsy, immunosuppression therapy

はじめに

心筋障害が高度な重症心不全に対しては、心臓ポンプ機能の補助あるいは置換が考慮され、機械的補助循環法や心臓移植の適応が検討される。前者としては、大動脈内バルーンパンピング(intra-aortic balloon pumping: IABP)、経皮的心肺補助法(percutaneous cardiopulmonary support: PCPS)および補助人工心臓(ventricular assist system: VAS)が用いられる。また後者は、世界では7.3万例に施行され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42例に行われている²⁾。2001年5月からは拡張型心筋症(dilated cardiomyopathy: DCM)および拡張相肥大型心筋症(dilated hypertrophic cardiomyopathy: dHCM)に対する心臓移植手術が高度先進医療として承認され、2006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。

本稿では、心臓移植を中心に、移植対象例に対する機械的循環補助を含め概説する。

心臓移植の適応

心臓移植の適応となる主な疾患は表1に示すようにDCMおよびdHCMと虚血性心筋疾患で、DCMおよびdHCMにおいては心筋生検による確定診断が必須である。心臓移植の適応判定において、心臓移植待機中はいつドナー情報が発生するかわからない状況であり、また移植後は一生免疫抑制療法を行わなければならない、予測される余命、移植以外の治療手段、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に示す適応条件および除外条件について慎重に検討する。

適応決定と待機

わが国における適応決定は、各施設内適応検討会および日本循環器学会心臓移植適応検討小委員会の2段階審査により行われる³⁾。適応と判定されれば、各移植施設で本人および家族へインフォームドコンセントを行う。心臓移植待機を希望されれば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。これまでに再移植申請3例を含む434例の申請があり、376例が適応と判定されている⁴⁾。

心臓移植待機中は、ドナー情報にいつでも対応できるように心不全治療を含めた全身管理を

* Heart transplantation and mechanical circulatory support.

** Takeshi NAKATANI, M.D., Ph.D., Tomoko KATO, M.D., Ph.D. & Akiko MANO, M.D., Ph.D.: 国立循環器病センター臓器移植部(〒565-8565 吹田市藤白台5-7-1); Department of Organ Transplantation, National Cardiovascular Center, Suita 565-8565, JAPAN

*** Toshihiro FUNATSU, M.D., Ph.D.: 国立循環器病センター心臓血管外科

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) 抵抗陽性
- 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(自分の病氣, 病態に対する不安を取り除く努力をしても, なん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

続ける。待機中に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か月ごとに再検討を行う。また, 待機中に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VASの適応を考慮する。なお, 多くの症例において申請時あるいは待機中に左心補助(LVAS)適応が行われている。

補助人工心臓の適応

心臓移植待機中あるいは心臓移植の適応を考慮中に従来の治療法に反応しない重症心不全と

表2 重症心不全患者に対する補助人工心臓の適応基準

1. 左心補助人工心臓
内科的治療および/あるいはIABPに反応しない心不全
- 1) 血行動態 PCWP \geq 20mmHg
および
収縮期血圧 \leq 80mmHg
あるいは心係数 \leq 2.0
 - 2) 副徴 1時間排尿 \leq 0.5ml/kg
SvO₂ \leq 60%
臨床経過 急激な血行動態の変化
進行する腎機能障害*
進行する肝機能障害**
2. 右心補助人工心臓
左心補助人工心臓駆動下において内科的治療および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 $<$ 18mmHgでは, 収縮期血圧 \leq 80mmHgあるいは心係数 \leq 2.0
3. 適応除外
- 1) 回復不能な腎機能障害
 - 2) 回復不能な肝機能障害
 - 3) 呼吸不全(循環不全に伴うものは除く)
 - 4) 高度な血液障害(出血傾向など)
 - 5) 重症感染症
 - 6) インフォームドコンセントがとれない場合

*: 進行する腎機能障害の指標; BUN \geq 40mg/dlおよび/あるいはクレアチニン \geq 2mg/dl, 1時間排尿 \leq 0.5ml/kg(利尿剤使用下). **: 進行する肝機能障害の指標; 総ビリルビン \geq 2.0mg/dlおよび/あるいはSGOT \geq 200U/l

なった症例に対し, 前項で述べたように補助循環としてVASの適応を考慮する。また, VASへのつなぎとして簡便に施行できる補助循環として, IABPあるいはPCPSが用いられる。IABPは自己心の収縮力を利用する圧補助手段であり, 補助効果は自己心機能に依存し, 自己心拍出量の10~15%程度で, 動脈圧がある程度必要である。また, PCPSは遠心ポンプと膜型人工肺を用いた閉鎖回路の人工心肺装置からなる流量補助手段で, 自己心の拍出がなくても全身循環維持が可能で補助能力は自己心拍出量の50~70%程度である。通常1~2週程度の補助が可能であるが, 左室機能不全が高度であると後負荷に抗して血液を駆出できず, 左室内に血液が充満し左室拡張を伴うため, 機能回復を阻害するとともに肺水腫をひき起こす。また, 抗凝固剤の投与が必要である。これらに対し, VASは自己心を温存し血液ポンプを自己心近傍に設置され, 心臓ポン

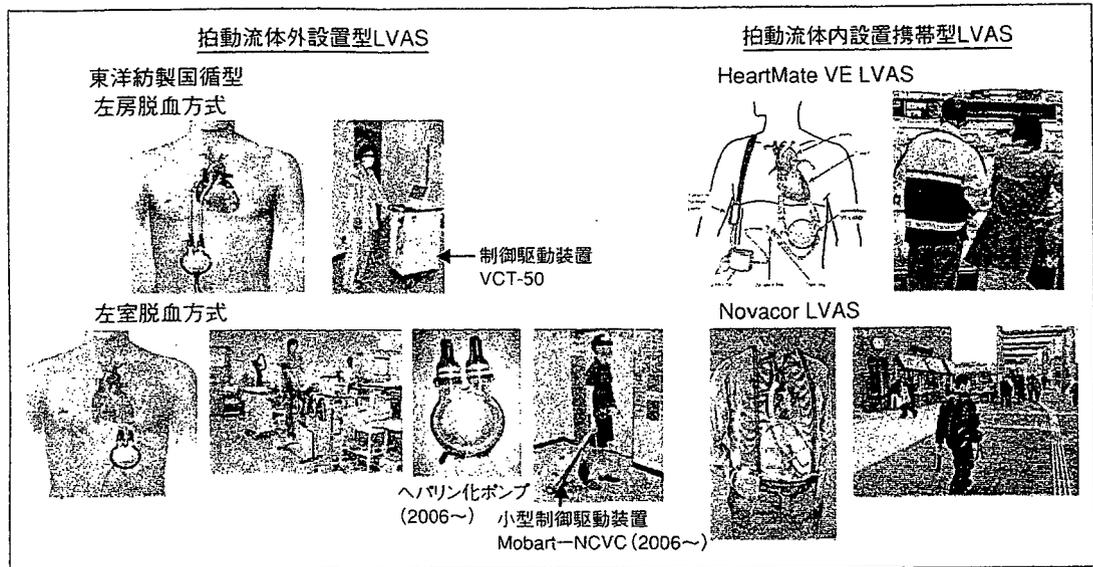


図1 わが国で用いられる主な補助人工心臓

ブ機能を100%代行でき、数か月以上の補助が可能である。心不全の状況によりLVAS, 右心補助(RVAS)あるいは両心補助(BVAS)が行われる。また、血液ポンプの設置部位により体外設置型と体内埋め込み型がある。

心臓移植対象例に対するVASの適応基準を表2に示す。適応判定においては血行動態指標に加え、重要臓器など全身状態の検討が重要で、不可逆性の腎・肝障害、敗血症、中枢神経疾患、高度の出血傾向を伴う症例は除外され、適応のタイミングも重要である⁹⁾。また、LVASで対応可能か、BVASが必要かの検討も重要となる。BVASでは体外設置型VASを用いるが、LVASのみで対応できるときは体格に応じて埋め込み型LVASが考慮される。なお、右心不全に対し、一酸化窒素(NO)ガスおよび中等度以上の三尖弁逆流例に対する三尖弁形成術を用いることにより、多くの症例でLVASのみで対応が可能となった。

わが国で主に用いられてきた補助人工心臓

1. 体外設置型VAS

<東洋紡製国循環型VAS(図1-左)>

血液ポンプは空気圧駆動ダイアフラム型で、流入・流出弁機械弁が用いられ、1回拍出量、最大拍出量は、それぞれ70ml, 7l/minである。制

御駆動装置(VCT-50)は小型冷蔵庫大でバッテリーと空圧ポンプを内蔵し、病院内での移動は可能である。装着は開胸体外循環下に行われ、LVASでは左房および左室脱血方式があるが、主に後者が用いられる。高度右心不全例では、右房-主肺動脈間のRVASが用いられる。最近、抗血栓性向上を期待したヘパリンコーティング血液ポンプ、および移動を考慮した小型駆動装置モバート-NCVCが用いられるようになった。

2. 埋め込み型LVAS

拍動型のWorldHeart社製Novacor LVAS(図1-右下)とThoratec社製HeartMate VE (Vented Electric) LVAS(図1-右上)がある。前者は耐久性に優れ、後者は粗面構造の血液接触面を有し良好な抗血栓性が得られている。ともに左室脱血-上行大動脈送血で、左腹壁内か腹腔内に血液ポンプを埋め込み、皮膚を貫通する制御・エネルギー供給用チューブにより体外の制御装置およびエネルギー源に接続される。体側に制御装置とバッテリーを設置することで良好な活動性が得られ、退院し病院外生活が可能である。しかし、ポンプサイズが大きく、小さな体格の人へは適応できない。

なお、Novacorは健康保険により施設限定で心臓移植へのブリッジとして認められていたが、部品の供給ができないため新たな使用ができな

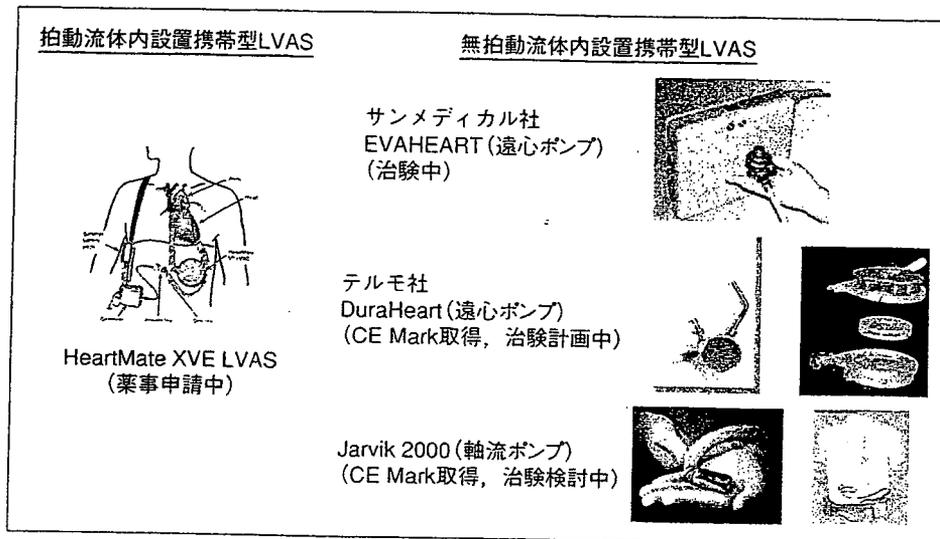


図2 新たな補助人工心臓

くなった。現在、拍動流型のHeartMate XVE(図2-左)が薬事申請中である。また、体格の小さな人への適応を考慮した無拍動流ポンプを用いたLVASの開発が進められており、わが国で開発された2種の遠心ポンプを用いたシステムや軸流ポンプのわが国での臨床導入が開始あるいは検討されている(図2-右)。

わが国での補助人工心臓の臨床応用の現状

2006年度の日本臨床補助人工心臓研究会レジストリーでは、わが国で850例に適応され、心筋症例に対しては表3に示すように302例に用いられている。施行日数は平均284日で、最長例は体外設置型東洋紡製による1,444日であった。その成績は、表4に示すように47例が移植(国内24例、渡航23例)され、39例では心機能の改善を認め離脱した。

移植手術

1. ドナー心の評価とレシピエント候補の決定
ドナー情報においては、まず臓器移植のドナーとしての適否が検討される。全身性の活動性感染症やHIV抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原、HCV抗体などの陽性者、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除外される。次いでドナー心について検討するが、

心疾患、心臓外傷、開心術の既往があれば適さない。心臓移植のドナーとしての年齢は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への配慮が必要である。心電図や心エコー図によりドナー心の状態を検討し、大量のカテコラミン(ドパミン10 μ g/kg/min相当以上)が用いられている場合は慎重に検討する。最終判定は、ドナー手術において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。

心臓移植のドナー情報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。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)である。合致する候補が複数いる場合は、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優先順位が決定される。医学的緊急度を表5に示すが、VASなど循環呼吸補助を必要とする緊急度の高いStatus 1症例が優先される。また、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。なお、複数の同一条件患者がいる場合は待機期間の長い患者から優先される。

2. 心臓移植手術

いつドナー情報がもたらされるか予測できな

表3 わが国における心筋症に対する補助人工心臓の適応(1992~2006/9)

ポンプ	例数	施行期間 (平均; 日)	median	移植数
東洋紡	226[46]	3~1,444(287)	168	38
LV-LVAS*	156[45]	3~1,444(356)	240	33
ゼオン	16	1~178(49)	30	-
Novacor	27[6]	6~1,090(327)	247	5
HeartMate-IP	17[1]	2~1,204(276)	165	1
HeartMate-VE	7	25~1,056(613)	653	3
EvaHeart	6[6]	16~511(256)	223	-
Jarvik2000	3[3]	27~361(249)	360	-
計	302[62]	1~1,444(284)	178	47

[] : 施行中, * : 両心補助例は除く。(日本臨床補助人工心臓研究会)

いため、常に短時間で準備ができる体制が必要である。さらに、心臓はほかの臓器よりも許容虚血時間が短いため、ドナーチームとレシピエントチームの緊密な連係が重要である。

レシピエント手術法には、心房位吻合を行う Lower-Shumway法と、上・下大静脈で吻合する bicaval法があり、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⁾。

心臓移植後の管理

心臓移植後の予後影響因子として、移植心不全、急性拒絶反応、感染症、悪性腫瘍、移植後冠動脈病変がある。

1. 移植心不全

ドナー心の摘出時における心機能(強心薬の使用状況を含む)、心保存法、手術手技などが関係する。経過中に心停止がある場合や強心薬(とくに多量)が使用されている場合、心電図や心エコーによりドナーの心機能評価を慎重に行う。心保存液としては、自施設外のドナー病院で行うため用いやすいことも重要で、われわれは1パック包装のCelsior液を用いている。また、短時間での搬送が行えるように小型ジェット機やヘリコプターを積極的に用い、虚血時間の短縮を図ることが重要である。

2. 急性拒絶反応

心臓移植における拒絶反応の診断は心内膜心筋生検法により行われ、通常は右内頸静脈アブ

表4 心筋症に対する補助人工心臓の適応と成績(1992~2006/9)

移植	47*
離脱	39#
埋め込み型へ移行	4
施行中	62
死亡	150
計	302

* ; 24 : 本邦, 23 : 渡航. # ; 28 : 生存, 1 : 移植, 2 : 再VAS, 8 : 死亡。(日本臨床補助人工心臓研究会)

表5 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) 大動脈バルーンパンピング(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

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

ローチ法が用いられる。急性拒絶反応があるにもかかわらず臨床的に無症状である場合が多いため、定期的に心内膜心筋生検を行い、国際心臓肺移植学会の基準により判定する。

免疫抑制療法としては、シクロスポリン(ネオオラル)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)の三者併用療法が一般的に用いられる。また、セルセプトの代替薬としてシロリムスおよびエベロリムスが開発されてきたが、最近わが国においてエベロリムス(サーティカン)が認可され、次に述べる移植後冠動脈病変への治療効果も期待されている。移植後、高度の腎機能障害を伴った症例などに対し抗胸腺抗体として、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ATGを用いた免疫抑制の導入が行われる。国際心臓肺移植学会の基準3A以上の所見がある場合には治療が必要で、まずステロイドパルス療法を行う。パルス療法に抵抗性の場合には抗胸腺抗体による治療が必要となる。

表6 日本臓器移植ネットワークへの累積登録者数(心臓移植)

現登録者数	97
既登録者	171
死体移植済	41
海外渡航	28
取消	12
死亡	90
登録者累計	268

(平成19年2月28日現在)

3. 移植後冠動脈病変

移植心の冠動脈にびまん性の求心性内膜肥厚が進行するもので、徐神経された移植心では胸痛を自覚しないため、虚血病変が進行して突然心原性ショックを発症したり、不整脈による突然死をひき起こすことがある。この移植後冠動脈病変は心臓移植後の長期成績に大きく関係しており、細胞性拒絶反応、T細胞活性化、細胞増殖、HLAミスマッチ、ドナー年齢、虚血再灌流障害、サイトメガロウイルス(cytomegalovirus: CMV)感染症、高脂血症などの関与が検討されているが、いまだその発生機序は十分に解明されていない。このため、冠動脈造影と血管内超音波検査を定期的に行い、内膜肥厚の所見に留意する。移植後冠動脈病変はびまん性に起こることが多く、血行再建術の対象とならない場合も多く、重症例は再移植の適応となる。

4. 感染症

強力な免疫抑制療法が行われる移植後1年以内の頻度が高い。術後1か月以内は細菌感染症が多いが、その後はCMVや単純ヘルペスウイルスなどの日和見感染が増加する。とくにCMV感染は、先に述べた移植後冠動脈病変の危険因子とされており、早期発見および治療が重要である。

5. 悪性腫瘍

免疫抑制療法を一生涯続けるため、移植後の経過が長くなるにつれて悪性腫瘍の危険性が高くなる。国際レジストリーでは移植後3~5年の死因の2割が悪性腫瘍であり、とくに悪性リンパ腫(post transplant lymphoproliferative disorder: PTL)と皮膚癌に注意する必要がある。

6. 心臓移植患者の遠隔期の管理

心臓移植後の良好な予後およびQOLを維持す

表7 わが国における心臓移植症例

症例数: 41例
年齢: 8~61(平均38.3)歳
性別: 男性: 28例, 女性: 11例
原疾患: DCM; 30例, dHCM; 6例, 薬剤性CM; 1例, 心筋炎後CM; 1例, ICM; 2例, 先天性; 1例
待機状況: Status 1; 全例(LVAS装着; 33例, 強心薬持続投与; 8例)
待機期間(Status 1): 29~1,390日(平均714日, 1年以上; 33例)
LVAS補助期間: 21~1,444日(平均728日, 1年以上; 28例)
東洋紡-左房型; 2例(39日, 964日)
東洋紡-左室型; 25例(99~1,444日(1年以上; 21例))
Novacor; 2例(125日, 1,087日)
HeartMate-IP; 3例(518日, 590日, 1,144日)
HeartMate-VE; 2例(993日, 1,056日)
移植施設
国立循環器病センター: 20例, 大阪大学: 10例, 東京女子医大: 3例, 九州大: 2例, 埼玉医大: 2例, 東北大: 1例, 東京大: 1例

るために、長期免疫抑制薬使用による腎機能障害や糖尿病などの予防、高血圧や高脂血症の予防および治療、感染症予防(とくにウイルス感染)、悪性腫瘍の早期発見、ステロイド使用による骨粗鬆症の予防などが重要である。

世界の成績

2006年の国際心肺移植学会統計では、1982~2004年までに69,536例の成人例の心臓移植が行われ、1年生存率は81.2%で、50%の患者の生存期間は9.9年で、移植後1年生存した症例での50%生存期間は13年であった。なお、年度別に1年生存率をみると、1982~1988年の77.6%から1999~2004年の84.9%と免疫抑制療法などの進歩により上昇している。しかし、移植後冠動脈病変などにより移植1年以後、年間ほぼ直線的に約4%ずつ生存率が低下している。免疫抑制療法としては、サイクロスポリン(あるいはタクロリムス)、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニンの三者併用療法が主に行われているが、最近ではシロリムスの使用例が増加している。また、導入療法として、ATGやOKT3に加え、最近ではIL2 receptor antagonistが用いられるようになっている。死亡例の検討では、急性期で感染症、移

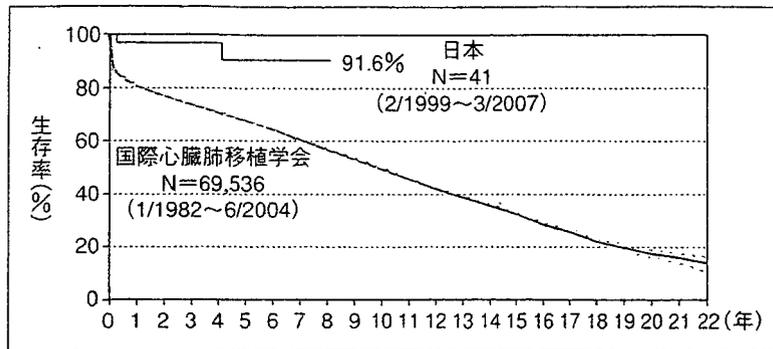


図3 世界および日本における心臓移植の累積生存率

植心不全, 急性拒絶反応が多く, 1年以後では移植後冠動脈病変や悪性腫瘍が増加している。また, 身体活動に関する移植後7年までの調査において, 活動制限なしの生活を9割が送っている。

わが国における心臓移植の成績

本年2月までに日本臓器移植ネットワークへ268例が登録され, 41例(15%)の心臓移植が実施されたが, 90例(34%)が待機中に死亡した(表6)。

施行41例(表7)では, 原疾患はDCMやdHCM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。待機状態は全例Status 1で, 33例(80%)はLVAS装着例であった。移植待機日数は, 当初は比較的短期であったが, その後長期化し, 現在ではStatus 1として平均714日で, 1年以上待機は33例(80%)に及んでいる。LVAS装着期間も長期化し平均728日で, 28例が1年以上であった。東洋紡一左室型がもっとも多く, 最長例は1,444日に及んでいる。

移植後2例が死亡したが, 8年以上経過例が3例あり, 図3に示すように国際レジストリーに比べ良好な成績を示している。日常生活では, 良好なQOLを示している。

今後の展望

わが国は, 心臓移植施行例はまだまだ少なく, 待機期間も長期に及び, 施行全例がLVAS装着例などStatus 1である。しかし, 移植例の成績は良好

で, 心臓移植プログラムが充実することが望まれる。また, 心臓移植へのブリッジとしてVASは有効であり, QOLの向上を目指したシステムのわが国での普及も急務である。さらに心臓移植の代替手段として, 埋め込み型LVASによるdestination therapy⁷⁾が欧米で開始されており, 今後わが国においても検討を進めるべき課題である。

文 献

- 1) Taylor DO, Edwards LB, Nohacsi PJ, et al. Registry of the International Society for heart and Lung Transplantation: Twentieth-third official adult heart transplant report-2006. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 869.
- 2) 中谷武嗣. 臓器移植の現状と展望—心臓および心臓移植. 外科治療 2006; 94: 50.
- 3) 藤原久義, 西垣和彦. なぜ内科医は移植医療にかかわらないか?—心臓移植の立場から—わが国は信じがたい心臓移植後進国—. 移植 2006; 41: 2.
- 4) 日本循環器学会. Available from: URL: <http://www.j-circ.or.jp>
- 5) 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.
- 6) Kitamura S, Nakatani T, Bando K, et al. Modification of bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation. Ann Thorac Surg 2001; 72: 1405.
- 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.

* * *

心臓移植の術後急性期管理

高内 裕司*¹ 今中 秀光*¹† 竹内 宗之*¹
 西田 朋代*¹ 橋 一也*¹ 中谷 武嗣*²

要約:2006年末までに20例の心臓移植を経験したので、その術後急性期管理について報告する。原疾患は19例が拡張型心筋症で、18例で左心補助人工心臓が装着されていた。ICU入室直後から9例でイソプロテノールを投与するとともに、全例で心臓ペーシングを行い心拍数を調節した。全例でドパミンなどのカテコラミンとヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドを投与した。肝腎機能に問題のない症例ではシクロスポリン(またはタクロリムス)、ミコフェノール酸モフェチル、メチルプレドニゾロンの三者併用免疫抑制療法を行い、肝腎機能障害を呈した症例ではムロモナブ-CD3で免疫抑制を導入した。全例バイオクリーンルームに収容し、カテーテル類の早期抜去に努めた。全例順調に回復し、平均8日でICUを退室した。心臓移植術後の治療は、除神経心に配慮した呼吸・循環管理と腎機能の保護が肝要となる。

Key words: ① heart transplantation, ② denervated heart, ③ atrial natriuretic peptide

I. はじめに

本邦では1997年の「臓器の移植に関する法律」施行後、2006年末までに39例の脳死心臓移植が行われ、そのうち当施設は20例を経験した。症例数は少ないものの心臓移植後の生存率は欧米を上回っている^{1),2)}。以前、心臓移植術後2例の腎機能の保持と除神経心に対する循環管理の重要性を報告したが³⁾、今回、当施設における心臓移植の術後急性期管理について概説する。

II. 症例と急性期管理

症例は男性16例、女性4例。平均年齢40歳、原疾患は拡張型心筋症19例(うち2例は心サルコイドーシスによるもの)、拡張相肥大型心筋症1例であった(Table 1)。20例中18例で左心補助人工心臓(left ventricular assist system, LVAS)が装着され、LVAS装着期間は707 ± 398日、最長1,444日であった。心臓移植術式は両大静脈吻合変法⁴⁾18例、両大静脈吻合法1例、Lower-Shumway法1例であった。

1) 循環管理

ICU入室時の循環動態は、心拍数102 ± 10 beat·min⁻¹、平均動脈圧73 ± 9 mmHg、中心静脈圧9 ± 4 mmHg、心係数3.0 ± 1.0 l·min⁻¹·m⁻²、混合静脈血酸素飽和度68 ± 5%であった。

ICU入室時、心不全予防あるいは治療目的でドパミン(4.1 ± 1.2 μg·kg⁻¹·min⁻¹)を全例に投与し、またノルエピネフリン(0.14 ± 0.04 μg·kg⁻¹·min⁻¹)を6例、エピネフリン(0.12 ± 0.08 μg·kg⁻¹·min⁻¹)を3例、ドブタミン(4.2 μg·kg⁻¹·min⁻¹)を1例に投与していた。症例5ではドナー管理に大量のカテコラミンを投与していたため、人工心肺離脱時にエピネフリン(0.09 μg·kg⁻¹·min⁻¹)を必要とした。症例12では低血圧に対しノルエピネフリン(0.2 μg·kg⁻¹·min⁻¹)を必要とし、ICU入室後に肺動脈圧(平均)が60/31(43) mmHgまで上昇したが、肺胞虚脱や高炭酸ガス血症が肺血管抵抗を増大させた可能性を考え、PEEP 8 cmH₂Oで軽度の過換気(PaCO₂ 33 mmHg)を行ったところ、改善した。症例13ではドナー心の虚血時間が255分と長かったためか、肺高血圧を伴う右心不全を呈した。PEEP調節や過換気が奏効しなかったため、一酸化窒

*¹ 国立循環器病センター集中治療部門, *² 同 臓器移植部
 (〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1)

受付日 2006年12月6日
 採択日 2007年3月22日

† 著者連絡先: 徳島大学医学部病態情報医学講座救急集中治療医学 (〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3-18-15)

Table 1 Patients' profiles

Case	Age	BW (kg)	Gender	Diagnosis	Duration of LVAS support (day)	Ischemic time of donor heart (min)	Duration of CPB (min)	Duration of surgery (min)	Blood loss (ml)	Transfusion volume (ml)	ARF	On the admission to ICU				
												ISP	NE	EPI	MIL	DOB
1	40's	49	M	DCM	39	226	146	559	5,400	5,000		Yes				
2	20's	60	M	DCM	—	215	176	398	800	2,400	Yes	Yes				Yes
3	40's	47	F	DCM	227	209	147	480	2,850	3,450	Yes	Yes				
4	10's	42	M	DCM	319	210	161	566	6,930	5,790	Yes	Yes				
5	50's	46	M	DCM	618	212	211	650	4,102	4,460		Yes		Yes		
6	30's	62	M	DCM	669	188	159	600	2,096	4,340	Yes/ CHDF					
7	20's	45	M	DCM	500	223	134	515	2,076	2,420		Yes				
8	30's	60	M	DCM	—	208	130	290	2,030	2,040	Yes	Yes				
9	30's	64	M	DCM	993	137	152	605	5,580	6,340	Yes					
10	40's	56	M	dHCM	838	229	142	615	2,145	3,720						
11	50's	35	F	DCM	99	206	99	465	1,950	6,680		Yes	Yes			
12	60's	50	M	DCM	1,227	185	127	550	3,000	5,360			Yes			
13	40's	57	M	DCM	1,057	255	190	640	1,700	4,600	Yes			Yes	Yes	
14	40's	63	M	DCM*	1,171	207	123	560	4,660	5,100			Yes			
15	30's	48	M	DCM	964	166	136	475	3,445	3,870						
16	30's	50	M	DCM	597	225	105	485	3,000	4,566		Yes				
17	20's	36	F	DCM	867	210	210	645	6,260	9,680			Yes			
18	50's	67	M	DCM*	1,444	213	113	595	3,800	8,230						
19	50's	57	M	DCM	674	220	193	710	3,185	8,464	Yes	Yes	Yes	Yes		
20	30's	40	F	DCM	417	181	134	620	5,000	8,200		Yes				
Average		52			707	206	149	551	3,500	5,236						

BW, body weight; LVAS, left ventricular assist system; CPB, cardiopulmonary bypass; M, male; F, female; DCM, dilated cardiomyopathy; dHCM, dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy; DCM*, DCM secondary to myocardial sarcoidosis; ARF, acute renal failure; CHDF, continuous hemodiafiltration; ISP, isoproterenol; NE, norepinephrine; EPI, epinephrine; MIL, milrinone; DOB, dobutamine.

素吸入療法を開始するとともにエピネフリン ($0.21 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), ミルリノン ($0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) を投与した。症例14ではドナー心のサイズがレシピエントに対して小さく(サイズミスマッチ), 術後1日目に心原性肺水腫に陥ったため, 血管拡張作用を伴う強心薬であるミルリノン ($0.66 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), ドブタミン ($3.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) を開始した⁵⁾。

術中から14例で, ICU入室中には全例で心房ペースティング(心拍数 $80 \sim 110 \text{ beat} \cdot \text{min}^{-1}$)を行い, 無効例(3例)で心房心室順次ペースティングあるいは心室ペースティングを行った。加えて, 除神経心の洞性調律・房室伝導を促進するため, イソプロテレンール ($0.02 \pm 0.01 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) を9例で投与した。

2) 呼吸管理

通常の開心術後と同様, 同期式間欠的強制換気とプレッシャーサポート換気を併用した。術中に大量輸血・輸液を必要としたが人工呼吸離脱は概ね円滑で, 持続的気道内陽圧 $4 \text{ cmH}_2\text{O}$, プレッシャーサポート $10 \text{ cmH}_2\text{O}$ の補助の下, 呼吸・循環動態が落ち着いた段階で離脱した。症例13では右心不全と覚醒遅延のため離脱に77

時間を要した。症例14では入室15時間後に一旦離脱できたが, サイズミスマッチおよび創痛による後負荷増大のため心原性肺水腫に陥り再挿管となり, 人工呼吸は延べ102時間となった⁵⁾。症例19でも軽度のサイズミスマッチが認められたため, 呼吸器離脱を緩徐に進め, 45時間を要した。以上3症例を除く人工呼吸期間は 12 ± 7 時間(3~28時間)であった。

3) 腎機能の推移

血清クレアチニン値の推移をFig. 1に示す。術前, 血清クレアチニン値が $1.5 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$ を上回る腎機能障害を3例に認めた。また術後血清クレアチニン値が術前値より50%以上上昇した急性腎機能障害を8例に認めたが, いずれも腎機能は改善し, ICU退室時の血清クレアチニン値は $0.83 \pm 0.27 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$ に低下した。全例でICU入室時よりヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(human atrial natriuretic peptide, hANP) ($0.07 \pm 0.03 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) を併用し, 16例ではICU退室後も投与を継続した。これは, 初期の2例で腎機能障害や尿量低下を認めたとき, hANPが有効であったためである³⁾。症例6ではシクロスポリンによる急性腎機能障

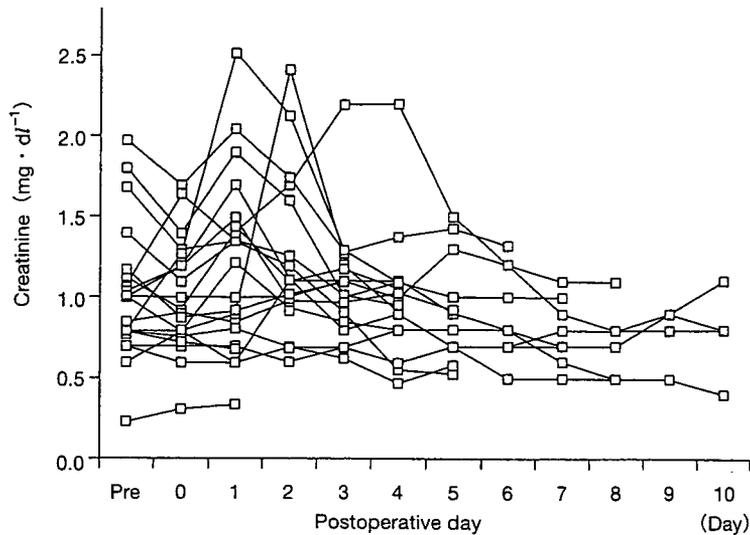


Fig. 1 Time course of serum creatinine before and after heart transplantation

害を呈し12時間の血液濾過透析を要したが、シクロスポリンを中止しhANPを増量することにより、腎機能は回復した。

4) 免疫抑制療法

肝腎機能が正常な場合、免疫抑制療法としてシクロスポリン(あるいはタクロリムス)、ミコフェノール酸モフェチル、メチルプレドニゾロンの三者併用療法を行った。術前より肝腎機能障害を呈した5例では、リンパ球特異抗原CD3モノクローナル抗体のムロモナブ-CD3とメチルプレドニゾロンで免疫抑制を導入した。また移植後早期に腎機能障害を起こした1例では、ムロモナブ-CD3とステロイドに切り換えた。6例とも肝腎機能および呼吸・循環動態の推移を見ながら三者併用療法に移行した⁶⁾。

5) 感染対策

ICUではバイオクリーンルームに収容し、接触する医療従事者を医師1名、看護師1名に制限した上、各種カテーテルやドレーンの早期抜去、ならびに抜管後の早期離床とリハビリテーションに努めた。術前LVAS装着例が多いため、多剤耐性ブドウ球菌の感染予防を目的にトラフ値を測定しながらバンコマイシン(あるいはテイコプラニン)を用い、人工呼吸管理中はアズトレオナムを併用した。

全例良好に経過し、急性拒絶を起こすことなく、平均ICU在室期間 8 ± 5 日で移植病棟へ退室した。

Ⅲ. 考 察

当施設の心臓移植20例の術後急性期管理について報告した。呼吸・循環管理上の注意点は、①除神経心で

あること、②手術や虚血による洞結節・伝導系障害の可能性、③移植心の一時的な機能低下、④レシピエント側の肺高血圧である^{7,8)}。①②に対しては、イソプロテレノールの投与あるいは心臓ペースングを用いることにより心拍数を調節した。③に対しては、心不全の予防目的にドパミンなどのカテコラミンを投与した。ドナー心の機能は基本的に正常であるが、ドナー心摘出前の大量カテコラミン投与、長時間の心筋虚血や臓器保存により、ドナー心機能の低下が起きるため、心不全に対する治療が必要となる。④については、1例で肺高血圧、1例で肺高血圧に伴う右心不全を呈したが、PEEP、過換気、一酸化窒素吸入で対応可能であった。肺血管抵抗や移植心機能の評価のため全例に肺動脈カテーテルを挿入し、経胸壁心エコーを施行した。

呼吸管理については、人工呼吸器関連肺炎予防のため早期抜管を目指した。長時間手術、大量の輸血・輸液にもかかわらず、人工呼吸からの離脱は速やかで、12時間を越えたのは、覚醒遅延、血圧不安定、高乳酸血症、移植心のサイズミスマッチ、腎機能障害などが理由であった。

術前あるいは術後免疫抑制薬使用による腎機能障害に留意し、積極的にhANPを併用した。心臓移植後は容量負荷に対するhANPの反応が鈍く^{9,10)}、エンドセリンの上昇に対してhANPが相対的に不足している¹¹⁾。また心臓移植後の急性腎不全へのhANP投与は、血液透析の頻度や期間を軽減し、シクロスポリンによる腎機能障害を改善すると報告されている^{12)~14)}。当施設では全例でhANPを投与したため、その腎機能改善効果の判定は困難であるが、2症例でhANP減量と一致して腎機能低下を経験している³⁾。

以上、心臓移植の術後急性期管理のポイントを概説した。除神経心である移植心の心機能維持と随伴しやすい腎機能低下を考慮した呼吸・循環管理が肝要である。

本稿の要旨は、第50回日本集中治療医学会近畿地方会(2005年, 奈良)において発表した。

文 献

- 1) Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplant report-2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:869-79.
- 2) 日本移植学会広報委員会編. 臓器移植ファクトブック2006. Available from: http://www.medi-net.or.jp/tcnet/JST/fact_06/index.html
- 3) 今中秀光, 宮野博史, 公文啓二, 他. 心臓移植術後2症例の急性期管理の経験. *日集中医誌*. 2000;7:365-72.
- 4) Kitamura S, Nakatani T, Bando K, et al. Modification of bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:1405-6.
- 5) 西田朋代, 今中秀光, 竹内宗之, 他. 心臓移植後サイズミスマッチが原因と考えられる心原性肺水腫を発生した1例. *日集中医誌*. 2007;14:341-2.
- 6) 中谷武嗣, 花谷彰久, 北村惣一郎. シクロスポリンによる免疫抑制療法. *胸部移植プロトコール集*. 東京:メジカルビュー社;2003. p. 15-27.
- 7) Quinlan JJ, Firestone S, Firestone LL. Anesthesia for Heart, Lung, and Heart-Lung Transplantation. In: Kaplan JA, Reich DL, Konstadt SN, editors. *Cardiac Anesthesia*. fourth edition. Pennsylvania: WB Saunders Company; 1999. p. 991-1013.
- 8) McCarthy PM, Stinson EB. Routine posttransplant procedures and early postoperative problems after cardiac transplantation. In: Smith JA, McCarthy PM, Sarris GE, et al, editors. *The Stanford Manual of Cardiopulmonary Transplantation*. New York: Futura Publishing Company; 1996. p. 63-78.
- 9) Dussaule JC, Nitenberg A, Tavorolo O, et al. Effect of plasma volume expansion on hemodynamics and atrial natriuretic factor release in heart-transplant recipients. *Am J Cardiol*. 1990;66:477-83.
- 10) Drake-Holland AJ, Noble MI. Cellular abnormalities in chronically denervated myocardium. Implications for the transplanted heart. *Circulation*. 1989;80:1476-81.
- 11) Geny B, Piquard F, Lonsdorfer J, et al. Endothelin and heart transplantation. *Cardiovasc Res*. 1998;39:556-62.
- 12) Piquard F, Geny B, Hardy H, et al. Lack of acute cyclosporine nephrotoxicity in late heart-transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:507-9.
- 13) Brenner P, Meyer M, Reichenspurner H, et al. Significance of prophylactic urodilatin (INN: ularitide) infusion for the prevention of acute renal failure in patients after heart transplantation. *Eur J Med Res*. 1995;1:137-43.
- 14) Hummel M, Kuhn M, Bub A, et al. Urodilatin, a new therapy to prevent kidney failure after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1993;12:209-17.

Abstract

Intensive care after heart transplantation

Yuji Takauchi*¹, Hideaki Imanaka*¹, Muneyuki Takeuchi*¹, Tomoyo Nishida*¹, Kazuya Tachibana*¹, Takeshi Nakatani*²

*¹Intensive Care Unit, *²Department of Organ Transplantation, National Cardiovascular Center

5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan

We present a summary of the intensive care provided to 20 patients who underwent heart transplantation at the National Cardiovascular Center. Nineteen patients suffered from dilated cardiomyopathy, of which 18 had been supported by a left ventricular assist system. In the ICU, cardiac pacing was applied in all patients, with 9 patients requiring isoproterenol infusion in addition, to maintain an appropriate heart rate. All patients received infusions of low-dose of dopamine and atrial natriuretic peptide. The immunosuppression regimen consisted of cyclosporine (or tacrolimus), mycophenolate mofetil, and methylprednisolone in the patients with normal hepatorenal function. Earliest removal of catheters and tubes was always attempted at the ICU. Most of the patients were discharged from the ICU and transferred to the ward on postoperative day 8, without any serious events. In addition to the conventional intensive care provided to patients undergoing open heart surgery, management of the denervated heart and preservation of renal function are important targets of acute care in patients undergoing heart transplantation.

Key words: ① heart transplantation, ② denervated heart, ③ atrial natriuretic peptide

J Jpn Soc Intensive Care Med. 2007;14:551 ~ 554.

特集：心・肺移植後の合併症

心移植術後急性期の合併症と問題点

今中秀光 中谷武嗣 北村惣一郎

〔胸部外科〕 第60巻 第11号〔2007年10月号〕 別刷

— 南 江 堂 —

心移植術後急性期の合併症と問題点

今中秀光

中谷武嗣

北村惣一郎*

はじめに

本センターでは2006年末までに20例の心移植術を経験した。本稿ではこれらの症例を通じ、術後急性期の合併症、ICU管理の問題点についてまとめる。

20例の内訳は、男性16例、女性4例、平均年

齢40歳である(表1)。原疾患は拡張型心筋症19例(うち2例は心サルコイドーシスによるもの)、拡張相肥大型心筋症1例であった。20例中18例で左心補助人工心臓(left ventricular assist system: LVAS)が装着され、LVAS装着期間は707±398日であった。心移植術式は第1例でLower-Shumway法、その後の1例で両大

表1. 心移植術施行20例の患者背景

症例	年齢・性(歳)	病名	LVAS補助期間(日)	ドナー心の虚血(分)	体外循環時間(分)	手術時間(分)	出血量(ml)	輸血量(ml)	腎不全
1	40's・男	DCM	39	226	146	559	5,400	5,000	
2	20's・男	DCM	—	215	176	398	800	2,400	(+)
3	40's・女	DCM	227	209	147	480	2,850	3,450	(+)
4	10's・男	DCM	319	210	161	566	6,930	5,790	(+)
5	50's・男	DCM	618	212	211	650	4,102	4,460	
6	30's・男	DCM	669	188	159	600	2,096	4,340	(+)/CHDF
7	20's・男	DCM	500	223	134	515	2,076	2,420	
8	30's・男	DCM	—	208	130	290	2,030	2,040	(+)
9	30's・男	DCM	993	137	152	605	5,580	6,340	(+)
10	40's・男	dHCM	838	229	142	615	2,145	3,720	
11	50's・女	DCM	99	206	99	465	1,950	6,680	
12	60's・男	DCM	1,227	185	127	550	3,000	5,360	
13	40's・男	DCM	1,057	255	190	640	1,700	4,600	(+)
14	40's・男	DCM*	1,171	207	123	560	4,660	5,100	
15	30's・男	DCM	964	166	136	475	3,445	3,870	
16	30's・男	DCM	597	225	105	485	3,000	4,566	
17	20's・女	DCM	867	210	210	645	6,260	9,680	
18	50's・男	DCM*	1,444	213	113	595	3,800	8,230	
19	50's・男	DCM	674	220	193	710	3,185	8,464	(+)
20	30's・女	DCM	417	181	134	620	5,000	8,200	
平均	40		707	206	149	551	3,500	5,236	

LVAS: 左心補助人工心臓 (left ventricular assist system), DCM: 拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy), dHCM: 拡張相肥大型心筋症 (dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy), DCM*: 心筋サルコイドーシスに続発した拡張型心筋症, CHDF: 持続血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration)

キーワード: 心移植, サイズミスマッチ, 腎機能障害, ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド

* H. Imanaka (医長)〈集中治療部門〉, T. Nakatani (部長)〈臓器移植部〉, S. Kitamura (総長)〈心臓血管外科〉: 国立循環器病センター (☎ 565-8565 吹田市藤白台 5-7-1).

表 2. ICU 入室時の血管作動薬

血管作動薬	症例数	使用量
dopamine	20	4.1 ± 1.2 μg/kg/分
isoproterenol	9	0.02 ± 0.01 μg/kg/分
norepinephrine	6	0.14 ± 0.04 μg/kg/分
epinephrine	3	0.12 ± 0.08 μg/kg/分
hANP	20	0.067 ± 0.028 μg/kg/分
nitroglycerin	15	0.40 ± 0.11 μg/kg/分
milrinone	2	0.37 ± 0.10 μg/kg/分

hANP: ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド

静脈吻合法, 18例で同変法とした¹⁾.

I. 循環面の問題点

心移植術後の問題点として, ① 除神経心, ② 移植心の一時的な機能低下, ③ レシピエント側の肺高血圧, ④ サイズミスマッチがあげられる.

1. 除神経心であること

移植心は除神経心であり, また手術や心筋虚血によっても洞結節・伝導系障害を起す可能性がある. そのため, 14例では術中から, 全例でICU入室中に心房ペースング(心拍数80~110拍/分)を試み, 無効例(3例)では心房心室順次ペースングあるいは心室ペースングを行った. さらに洞調律・房室伝導を促進する目的でisoproterenolを9例で投与した.

2. 移植心の一時的な機能低下

ドナー心の機能は基本的に正常であるものの, ドナー心摘出前の大量のカテコラミン投与, 長い心筋虚血, 臓器保存の問題などでドナー心機能の低下が起るため, カテコラミン投与など心不全に対する治療が必要となる. そのためICU入室時, dopamineを全例に投与し, norepinephrineを6例, epinephrineを3例, dobutamineを1例に投与した(表2). その結果, ICU入室時の心拍数 102 ± 10 拍/分, 平均動脈圧 73 ± 9 mmHg, 中心静脈圧 9 ± 4 mmHg, 心係数 3.0 ± 1.0 l/分/m², 混合静脈血So₂ $68 \pm 5\%$ と, 循環動態はおおむね良好であった.

3. レシピエント側の肺高血圧

長期間の左心不全により, レシピエント側に肺高血圧が進行することがある. そこにドナー心機能低下が合併すれば右心不全が問題となる. 実際, 2例で肺高血圧およびそれに伴う右心不全を呈した. 幸い, 呼気終末陽圧(positive end-

expiratory pressure: PEEP)増加や, 軽度の過換気, 一酸化窒素吸入, カテコラミン増量で改善させることができた.

4. サイズミスマッチ

心移植のレシピエント候補を選択するさい, ドナーとレシピエントの体重差は-20%~+30%が望ましいとされる²⁻⁵⁾. サイズミスマッチが原因で心原性肺水腫が発症したと考えられる症例を1例経験した(図1)⁶⁾. ドナーの体重はレシピエントの約-30%であったが, 1ヵ月前の体重を基準とすれば-20%以内であった. 入室後順調に呼吸器を離脱し抜管した. 抜管時, 血圧115/74 mmHg, 平均肺動脈圧17 mmHg, 中心静脈圧5 mmHg, 心係数1.9 l/分/m², 体血管抵抗2,250 dynes・秒/cm⁵であった. 抜管後, 創痛の訴えが強く創痛コントロールはむずかしかった. 抜管10時間後より収縮期血圧が80 mmHg台に低下し, 心係数は1.6~1.8 l/分/m²へ低下し, 体血管抵抗は2,000 dynes・秒/cm⁵を超えていた. 12時間後には低酸素血症が進行し再挿管となった. 胸部X線像で肺水腫像が, 経食道心エコーで心機能低下が認められた. そこで, morphine hydrochloride持続投与による創痛コントロール, milrinone, dobutamine, ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(hANP)追加投与により後負荷の軽減, 心収縮力の増加を図ったところ心係数が増加し, 体血管抵抗が減少した(図1). 血行動態の安定化を得てから術後5日目に抜管し, その後は順調に経過した.

本例において左心不全の原因は, サイズミスマッチ, 搬送を必要とする移植手術に伴う心筋収縮力の低下, 創痛による後負荷の増大が過大であったことが考えられる. 心室の容量が小さいと, 前負荷や後負荷に対する許容範囲が狭くな

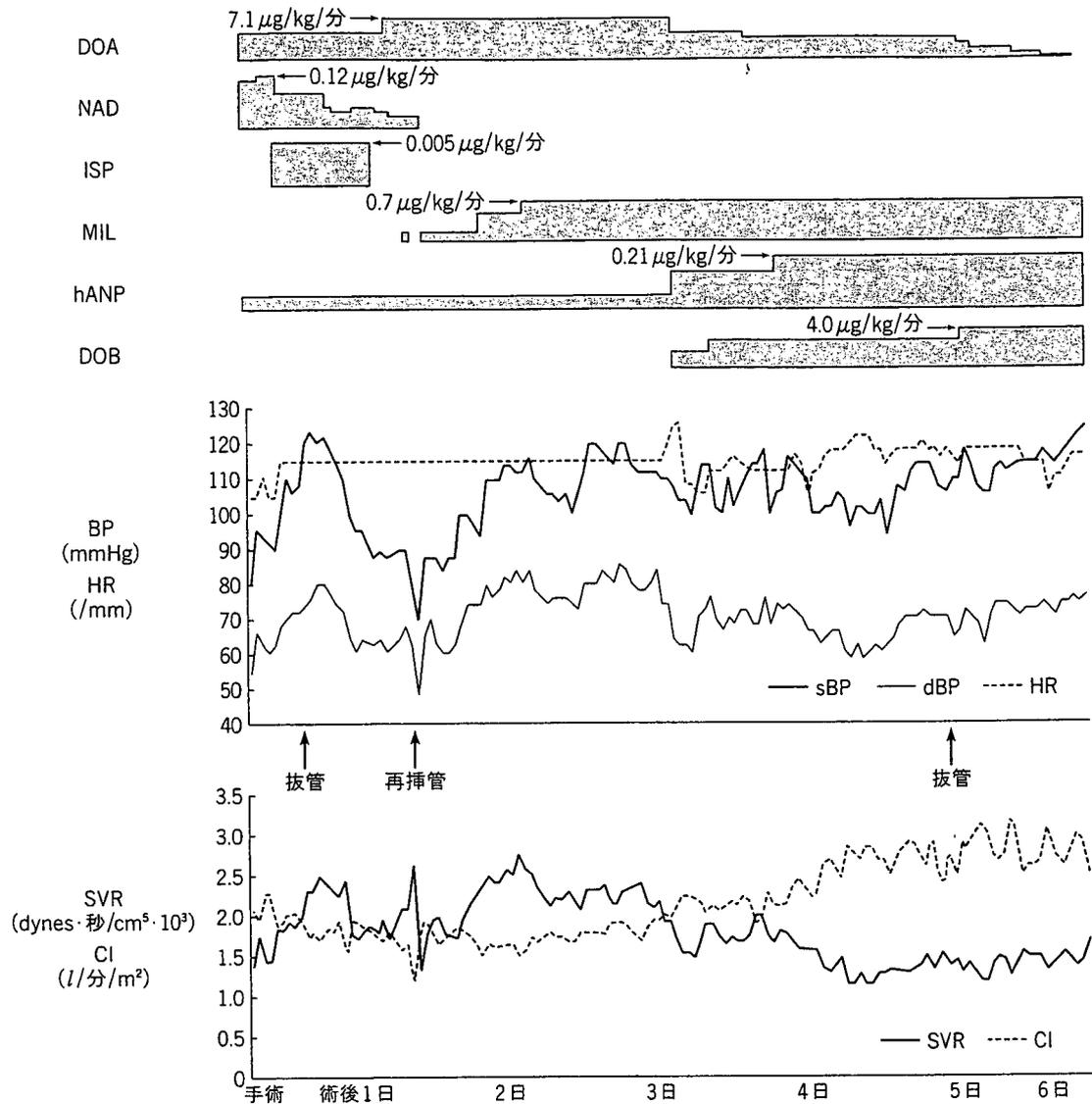


図1. サイズミスマッチ例での血行動態

DOA : dopamine, NAD : noradrenalin, ISP : isoproterenol, MIL : milrinon, hANP : ヒト心房性利尿ペプチド, DOB : dobutamine, BP : 血圧, sBP : 収縮期血圧, dBP : 拡張期血圧, HR : 心拍数, SVR : 体血管抵抗, CI : 心係数

る。前負荷の許容範囲が狭いところへ、血圧維持のために投与されていた norepinephrine や創痛による交感神経の興奮により後負荷が増大し、心不全に陥ったと考えている。

II. 呼吸管理

心移植術後では人工呼吸関連肺炎を防ぐために可及的速やかな呼吸器離脱と抜管が必要である。通常の開心術後例と同様、人工呼吸モードとして

は同期式間欠的強制換気とプレッシャーサポート換気を併用した。ほとんどの症例では人工呼吸からの離脱は円滑で、循環動態が落ちついた段階で抜管することができた(表3)。ただし、右心不全と覚醒遅延を起した症例では抜管に77時間を要し、上記のサイズミスマッチの症例では延べ102時間の人工呼吸となった。挿管時間が12時間を超えた症例を振り返ると、覚醒遅延、血圧不安定、高乳酸血症、サイズミスマッチ、腎機能障

表3. ICUでのルート管理

カテーテルの種類	ICU 在室中に抜去できた症例数	挿入期間(時間)
気管チューブ	20	21±26
肺動脈カテーテル	19	33±19
中心静脈カテーテル	10	95±53
動脈カテーテル	8	175±54
創ドレーン	13	70±22
尿道バルーン	10	136±85

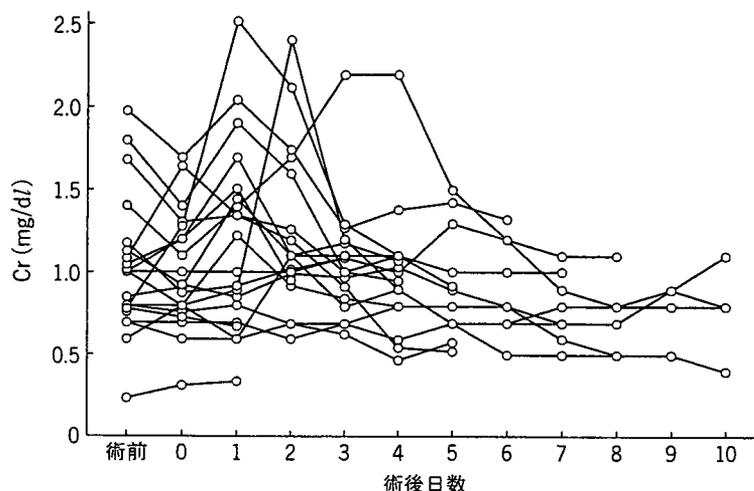


図2. 心移植術前・術後の血清Cr値の推移

術前, Cr値が1.5 mg/dlを上回る腎機能障害が3例に認められる。ICUでCr値が術前値より50%以上上昇した急性腎障害は8例に認められたが、いずれの症例でもその後Cr値は改善している。

害が原因であった。

III. 腎機能の推移

血清Cr値の推移を図2に示す。術前, Cr値が1.5 mg/dlを上回る腎機能障害が3例に認められた。また, ICU滞在中にCr値が術前値より50%以上上昇した急性腎機能障害は8例に認められたが, その後全例でICU退室までに腎機能は改善した。術前からの腎機能障害や免疫抑制薬による腎機能障害に留意し, 積極的にhANPを用いた。これは, 初期の2例で一時的な腎機能障害を起したときにhANPが有効であった経験をしたためである⁷⁾。症例6ではciclosporinによる急性腎機能障害を呈し12時間の持続的血液濾過透析を要したが, ciclosporinを中止しhANPを増量することにより回復した。文献上も, 心移植後の急性腎不全に対するhANPは血

液浄化の頻度や期間を軽減し, ciclosporinによる腎機能障害を改善すると報告されている^{8,9)}。20例中16例ではICU退室時に $0.07 \pm 0.03 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与を継続した。

IV. 免疫抑制療法と感染対策

肝腎機能が正常な場合, 免疫抑制療法としてciclosporin (あるいはtacrolimus), mycophenolate mofetil, methylprednisoloneの三者併用療法を行った。術前より肝腎機能障害を呈した症例ではmuromonab-CD3で免疫抑制を導入した。全例バイオクリーンルームに収容し, 早期抜管, カテーテル類の早期抜去に努めた(表3)。

おわりに

1) 心移植の術後急性期管理の問題点を概説した。

2) 移植心の心機能維持と随伴しやすい腎機能低下に配慮した呼吸循環管理が必要である。

文 献

1) Kitamura S, Nakatani T, Bando K : Modification of bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 72 : 1405-1406, 2001

2) Reichart B : Size matching in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 11 : S199-S202, 1992

3) Tamisier D, Vouhe P, Le Bidois J et al : Donor-recipient size matching in pediatric heart transplantation : a word of caution about small grafts. *J Heart Lung Transplant* 15 : 190-195, 1996

4) Bleasdale RA, Banner NR, Anyanwu AC et al : Determinants of outcome after heterotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 21 : 867-873, 2002

5) 中谷武嗣 : 心臓移植. *総合臨* 55 : 2053-2062, 2006

6) 西田朋代, 今中秀光, 竹内宗之ほか : 心臓移植後サイズミスマッチが原因と考えられる心原性肺水腫を発症した1例. *日集中治療医学会誌* 14 : 341-342, 2007.

7) 今中秀光, 宮野博史, 公文啓二ほか : 心臓移植術後2症例の急性期管理の経験. *日集中治療医学会誌* 7 : 365-372, 2000

8) Piquard F, Geny B, Hardy H : Lack of acute ciclosporin nephrotoxicity in late heart-transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 19 : 507-509, 2000

9) Brenner P, Meyer M, Reichenspurner H : Significance of prophylactic urotilatin (INN : ularitide) infusion for the prevention of acute renal failure in patients after heart transplantation. *Eur J Med Res* 1 : 137-143, 1995

SUMMARY

Complications and Problems of Acute Care in Patients Undergoing Heart Transplantation
Hideaki Imanaka et al., Intensive Care Unit, National Cardiovascular Center, Suita, Japan

We have experienced 20 cases of heart transplantation at the National Cardiovascular Center. We are discussing postoperative complications and intensive care for those cases. Hemodynamic problems may be summarized as the denervated heart, transient cardiac dysfunction, pulmonary hypertension in the recipient's pulmonary circulation, and donor-recipient size mismatch. In a case with donor-recipient size mismatch, cardiogenic pulmonary edema developed immediately after the tracheal extubation, probably due to wound pain and afterload mismatch. In all patients, weaning from mechanical ventilation was smooth. Prolonged mechanical ventilation seemed to result from a delay in awakening, hemodynamic instability, lactic acidosis, and donor-recipient size mismatch. Acute renal insufficiency occurred in 8 patients, while 1 patient needed 12 hours of continuous hemodiafiltration. All of the patients received infusions atrial natriuretic peptide and restored renal insufficiency.

KEY WORDS

heart transplantation/donor-recipient size mismatch/renal insufficiency/
human atrial natriuretic peptide (hANP)

胸部外科	2007年4月号 (Vol.60 No.4)	定価2,625円 (税込)	南江堂 TEL 03-3811-7239 (営業)
特集〈急性大動脈解離の外科治療〉			
<p>■特集「急性大動脈解離の外科治療」によせて……………幕内晴朗</p> <p>1. 治療戦略 急性A型大動脈解離に対する治療戦略／急性A型大動脈解離に対する急性期手術／急性A型大動脈解離に対する治療戦略／急性A型大動脈解離の治療戦略—術前時間短縮の重要性</p> <p>／閉塞型大動脈解離</p> <p>2. 臓器虚血 弓部分枝閉塞による脳虚血を伴った急性A型大動脈解離の手術戦略／冠状動脈虚血を合併した急性A型大動脈解離に対する治療戦略と手術成績／臓器虚血をきたした急性B型大動脈解離の治療経験／急性A型大動脈解離の治療戦略</p> <p>3. 手術手技 急性A型大動脈解離手術における経心尖部上行大動脈送血／急性大動脈解離手術におけるswitching対策—マルチモニタリングと右上腕動脈送血の意義／急性A型大動脈解離に対するgelatin-resorcin-formalin (GRF) 糊を用いた大動脈基部温存手術の遠隔成績／急性大動脈解離に対する至適elephant trunk</p>			

Limited Sampling Strategy for Mycophenolic Acid in Japanese Heart Transplant Recipients

— Comparison of Cyclosporin and Tacrolimus Treatment —

Kyoichi Wada, BS; Mitsutaka Takada, PhD*; Takeshi Kotake, PhD;
Hiroyuki Ochi, BS; Hideki Morishita, BS; Kazuo Komamura, MD**;
Noboru Oda, MD†; Akiko Mano, MD†; Tomoko (S-) Kato, MD†;
Akihisa Hanatani, MD†; Takeshi Nakatani, MD†

Background The purpose of the study was to characterize the pharmacokinetics of mycophenolic acid (MPA) in Japanese heart transplant recipients and to find the time point that has the best correlation with the MPA area under the plasma concentration curve (AUC).

Methods and Results Twenty-two Japanese recipients treated with mycophenolate mofetil were evaluated in the study. Approximately 9 months after transplantation, the area under the MPA serum concentration-time curve from 0 to 12 h (AUC_{0-12h}) was evaluated. The MPA AUC_{0-12h} values in the cyclosporine (CsA) and tacrolimus (FK) groups ranged from 13.11 to 50.98 μg·h/ml and from 39.19 to 93.18 μg·h/ml, respectively. Fourteen models were developed and analyzed for their ability to estimate the MPA AUC_{0-12h} based on a limited number of samples in the CsA group. Sixteen models were developed in the FK group. The best model for predicting the full MPA AUC_{0-12h} in the CsA group was a 3-time-point model that included C_{0h}, C_{1h} and C_{2h} (r², 0.96; mean prediction error, 0.15±7.85%); a 2-time-point model that included C_{0h} and C_{2h} (r², 0.94; mean prediction error, 0.495±10.35%) was also reliable. In the FK group, a 3-time-point model that included C_{1h}, C_{2h} and C_{4h} (r², 0.73; mean prediction error, 2.73±17.09%) was the best model for predicting the full MPA AUC_{0-12h}, but it was not reliable in clinical practice.

Conclusion A 3- (C_{0h}, C_{1h} and C_{2h}) and a 2-time-point model (C_{0h} and C_{2h}) are useful for predicting the full MPA AUC_{0-12h} in Japanese heart transplant recipients treated with CsA but not with FK. (Circ J 2007; 71: 1022–1028)

Key Words: Heart; Mycophenolate mofetil; Pharmacokinetics; Transplantation

Mycophenolate mofetil (MMF) is widely used for the prevention of acute rejection after organ transplantation.¹⁻³ Following oral administration, MMF is rapidly and extensively absorbed and is hydrolyzed to mycophenolic acid (MPA), the active immunosuppressive agent.⁴⁻⁷ Pharmacokinetic studies of MPA in transplant patients showed a large variability in pharmacokinetic parameters including the area under the plasma concentration curve (AUC), time to peak plasma concentration (t_{max}) and maximal plasma concentration (C_{max}).⁸⁻¹¹ Several studies showed a significant relationship between the MPA AUC and the occurrence of acute rejection.^{6-8,12-14} A low AUC in the early post-operative period is associated with a high incidence of rejection during the first 6 months.¹² Recent reports suggest that a target of 30–60 μg·h/ml might be suitable during both the early post-transplant period and

maintenance therapy in heart transplant recipients.^{7,11,14-16} However, the routine measurement of AUC in clinical practice is very impractical and would be cost prohibitive; therefore, development of an abbreviated sampling strategy for reliable estimation of the MPA AUC is required.

The pharmacokinetics of MPA in Japanese heart transplant recipients has not been previously characterized. The purpose of this study was to characterize the pharmacokinetics of MPA in Japanese heart transplant recipients receiving concomitant cyclosporine (CsA) or tacrolimus (FK), and to find the time point that correlates best with the MPA AUC.

Methods

Patients

Twenty-two Japanese recipients were enrolled in the present study. The individuals underwent heart transplantation at the National Cardiovascular Center (13 recipients), Japan and the overseas hospital, University of California, Los Angeles, CA (9 recipients), USA between May 1999 and November 2006. The participants consisted of 21 recipients with dilated cardiomyopathy and 1 recipient in the dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy. They were treated with MMF in addition to corticosteroids and CsA or FK as immunosuppressants. The pharmacokinetics and clinical efficacy of MPA were evaluated approximately 9

(Received November 13, 2006; revised manuscript received March 29, 2007; accepted March 30, 2007)

Department of Pharmacy, **Cardiology and †Organ Transplantation, National Cardiovascular Center, Suita, *Division of Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Kinki University, Higashiosaka, Japan

This work was carried out at the Department of Pharmacy, National Cardiovascular Center, Suita, 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

Table 1 Characteristics of Study Patients

	Cyclosporine group	Tacrolimus group	p value
Number of patients	11	11	
Gender (M/F)	10/1	6/5	
Age (years)*	39.1±13.1 (15–62)	29.5±13.5 (9–55)	0.10
Weight (kg)*	55.0±6.5 (45.7–67.25)	49.6±8.5 (33.45–63.55)	0.11
Post-transplant time (days)*	273.7±12.1 (249–290)	267±23.9 (227–305)	0.42
Creatinine (mg/dl)*	0.97±0.26 (0.55–1.42)	0.76±0.21 (0.5–1.16)	0.091
Dose of immunosuppressants			
Cyclosporine (mg·kg ⁻¹ ·day ⁻¹)*	4.34±1.30 (2.60–6.54)	0.095±0.058 (0.04–0.22)	
Tacrolimus (mg·kg ⁻¹ ·day ⁻¹)*			
Prednisolone (mg)*	8.9±5.2 (2.5–20.0)	6.5±1.6 (5.0–10.0)	0.16

*Mean ± SD (range).

months after heart transplantation. There were no recipients with severe gastrointestinal disorders. All research procedures were conducted according to the clinical research guidelines in our institute. All patients gave written informed consent for disclosure of their clinical data.

Medications and Therapeutic Drug Monitoring

The dose of CsA or FK was applied according to the original protocol of National Cardiovascular Center!⁷ CsA (Neoral, Novartis Pharma K.K., Tokyo, Japan) was initially administered at a dose of 6 mg·kg⁻¹·day⁻¹ in 2 divided doses. Thereafter, doses of CsA were adjusted to achieve trough levels of 350 to 450 ng/ml during the first month, 250 to 350 ng/ml at 2–3 months, 200 to 300 ng/ml at 4–12 months and 100 to 250 ng/ml for 13 or more months after transplantation. FK (Prograf, Astellas Pharma K.K., Tokyo, Japan) was initially administered at a dose of 0.05 mg·kg⁻¹·day⁻¹ in 2 divided doses. Thereafter, FK was administered to achieve a target trough blood level of 13 to 15 ng/ml during the first 3 months, 10 to 15 ng/ml at 4–5 months and 5 to 10 ng/ml for 6 or more months after transplantation. In addition, the doses of CsA and FK were adjusted based on the AUC during hospital admission for periodic biopsy. Plasma concentrations of both CsA and FK were measured by fluorescence polarization immunoassay (TDx, Abott Japan Co, LTDA).

MMF (Cellcept, Chugai Pharma K.K., Tokyo, Japan) was initially administered at a dose of 1 g in 2 divided doses and then a 2 to 3 g maintenance dose in accordance with the leukocyte count. Subsequent doses of MMF were based on the AUC of MPA and were adjusted during admission for scheduled biopsy.

The areas under the serum concentration time curve from 0 to 12 h (AUC_{0–12h}) of MPA approximately 9 months after transplantation were evaluated. We collected blood samples before dosing and at 1, 2, 4, 6, and 12 h after dosing from recipients taking MMF and CsA concomitantly. In addition, blood samples were obtained before dosing and at 1, 2, 4, 6, 8 and 12 h after dosing from recipients taking MMF and FK concomitantly. Approximately 1 ml of blood was collected each time from an arm vein by a disposable syringe and was transferred to a vacuum blood-collection tube. The samples were centrifuged, and harvested serum was frozen at –30° until analysis.

Measurement of Plasma MPA Concentration

Serum concentrations of MPA were measured by reverse-phase high performance liquid chromatography with the use of a minor modification of the method of Tsina et al!¹⁸ with indomethacin as an internal standard. In brief, in

this modified method, an octadecylsilane, C18 column (250×46 mm inside diameter, SHIMADZU, Kyoto, Japan) was used, and the absorbance of the effluent from the column was measured at 254 nm. The mobile phase consisted of a mixture of acetonitrile and 0.05 mol/L phosphate solution (vol/vol, 60:40). With this method, the detectable concentration of MPA was 50 ng/ml, and the inter-day and intra-day coefficients of variation were less than 5%.

Pharmacokinetics Data Analysis

The MPA AUC_{0–12h} values were calculated by trapezoidal approximation. The time to maximum concentration (t_{max}) and maximum concentration (C_{max}) were derived directly from the measured values. Non-compartmental analysis was used to determine the mean residence time (MRT).

Limited Sampling Strategy Development

We searched for predictive models of the MPA AUC_{0–12h} using a multiple regression analysis based on a limited number of samples. These analyses produced equations of the form: AUC = a₁C₁... + a_nC_n + β, where a_n and β are coefficients and n is the number of samples (n ≤ 3). Data were analyzed with Statcel 2 (Excel, Visual Basic for Applications for Windows). The final limited-sampling strategy models were used to calculate the prediction error (%) in each patient using the following equation: ((estimated AUC – measured AUC)/measured AUC) × 100. The variance inflation factor was calculated to check for collinearity of the models.

Results

Patient Characteristics

The characteristics of the study recipients are presented in Table 1. A total of 22 recipients were evaluated (16 male and 6 female; mean age ± SD, 39.1 ± 13.1 years (CsA group), 29.5 ± 13.5 years (FK group); mean weight ± SD, 55.0 ± 6.5 kg (CsA group), 49.6 ± 8.5 kg (FK group); mean post-transplant time ± SD, 273.7 ± 12.1 days (CsA group), 267 ± 23.9 (FK group); mean serum creatinine ± SD, 0.97 ± 0.26 mg/dl (CsA group), 0.76 ± 0.21 (FK group)). One patient had high serum creatinine in the CsA group. The mean CsA and FK dose was 4.34 ± 1.30 mg·kg⁻¹·day⁻¹ and 0.095 ± 0.058 mg·kg⁻¹·day⁻¹, respectively. The mean prednisolone dose in the CsA and FK groups was 8.9 ± 5.2 mg/day and 6.5 ± 1.6 mg/day, respectively.

MPA Pharmacokinetics in CsA- and FK-Treated Heart Transplant Recipients

Serum concentration-time profiles of MPA in the CsA

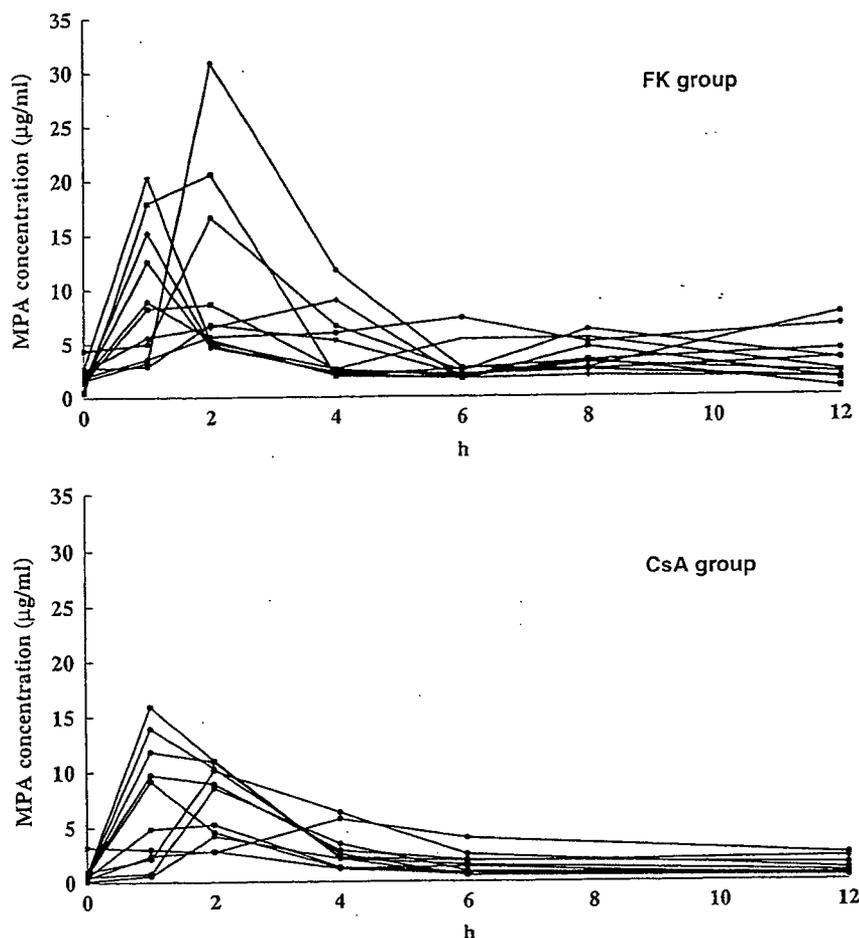


Fig 1. Mycophenolic acid (MPA) plasma concentration-time profile of Japanese heart transplant patients for tacrolimus (FK) group (Top) and cyclosporine (CsA) group (Bottom).

Table 2 MPA Pharmacokinetic Parameters in Heart Transplantation Patients (Cyclosporine Group and Tacrolimus Group)

	Cyclosporine group	Tacrolimus group	p value
MMF dose ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$)	25.42 ± 14.17 (9.29–58.82)	34.01 ± 14.95 (14.95–60.42)	0.18
t_{max} (h)	1.73 ± 0.90 (1–4)	2.18 ± 1.54 (1–6)	0.41
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	8.82 ± 4.10 (2.78–15.90)	14.23 ± 7.43 (6.75–30.80)	0.04
MRT (h)	3.76 ± 0.77 (2.56–5.54)	4.75 ± 0.93 (3.57–6.40)	0.01
$\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	32.57 ± 13.07 (13.11–50.98)	58.55 ± 17.51 (39.19–93.18)	<0.01

Mean \pm SD (range).

MPA, mycophenolic acid; MMF, mycophenolate mofetil; t_{max} , time to maximum concentration; C_{max} , maximum concentration; MRT, mean residence time; AUC, area under the concentration-time curve.

and FK groups are depicted in Fig 1. The pharmacokinetic profiles of MPA were characterized by an early increase of MPA concentration with the first peak concentration reached at approximately 1 to 2 h after dosing. In the FK group, a secondary plasma peak of MPA occurred 8 h after administration. The pharmacokinetic parameters of MPA in the CsA and FK groups are presented in Table 2. The mean MMF dose in the CsA and FK groups was $25.42 \pm 14.17 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ and $34.01 \pm 14.95 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$, respectively. There was no difference in the mean dose of MMF between the CsA and FK groups. The MPA $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ values in the CsA and FK groups ranged from 13.11 to 50.98 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ (mean \pm SD, $32.57 \pm 13.07 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$) and from 39.19 to 93.18 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ (mean \pm SD, $58.55 \pm 17.51 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$), respectively. The mean MPA $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ in the FK group was significantly higher than in the CsA group ($p < 0.01$). The correlations between the dose of MMF per body weight and $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ are shown in Fig 2. Signifi-

cant correlations between the dose of MMF per body weight and $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ of MPA were observed in the both the CsA and FK groups. The mean t_{max} in the CsA and FK groups was $1.73 \pm 0.90 \text{ h}$ (1–4 h), $2.18 \pm 1.54 \text{ h}$ (1–6 h), respectively. The coefficient of variation of t_{max} in the CsA and FK groups was 52.4% and 70.5%, respectively. The mean MPA C_{max} in the CsA and FK groups was $8.82 \pm 4.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ and $14.23 \pm 7.43 \mu\text{g}/\text{ml}$, respectively. The mean MPA MRT in the CsA and FK groups was $3.76 \pm 0.77 \text{ h}$ and $4.75 \pm 0.93 \text{ h}$, respectively. The mean MPA MRT in the FK group was significantly longer than in the CsA group ($p = 0.01$). In the CsA group, there were 5 recipients who had an MPA $\text{AUC}_{0-12\text{h}} < 30 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, but no recipient experienced International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) Grade III rejection. In the FK group, there was no recipient who had an MPA $\text{AUC}_{0-12\text{h}} < 30 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, and no recipient experienced ISHLT Grade III rejection. In the FK group, there were 5 recipients who had an MPA