

2016 年版 心臓移植に関する提言

Statement for heart transplantation (JCS 2016)

合同研究班参加学会

日本循環器学会 日本心臓病学会 日本心臓血管外科学会 日本心不全学会
日本小児循環器学会 日本移植学会 日本救急医学会 日本胸部外科学会
厚生労働省心筋症研究班

班長

磯部 光章
東京医科歯科大学大学院
循環制御内科学

班員

市川 肇
国立循環器病研究センター
小児心臓外科

小林 順二郎
国立循環器病研究センター
心臓外科

中谷 武嗣
特定医療法人清翠会牧病院

町野 朔
上智大学名誉教授

横田 裕行
日本医科大学付属病院
高度救命救急医療センター

植田 初江
国立循環器病研究センター
病理部

坂田 泰史
大阪大学
循環器内科

布田 伸一
東京女子医科大学大学院
重症心不全制御学分野

丸山 英二
神戸大学
法学研究科

小野 稔
東京大学
心臓外科

佐野 俊二
岡山大学
心臓血管外科

福嶋 教偉
国立循環器病研究センター
移植医療部

安河内 聰
長野県立こども病院
循環器小児科

北風 政史
国立循環器病研究センター
臨床研究部

澤 芳樹
大阪大学
心臓血管外科

福田 恵一
慶應義塾大学
循環器内科

山崎 健二
東京女子医科大学
心臓血管外科

協力員

芦刈 淳太郎
日本臓器移植ネットワーク
あっせん事業部

絹川 真太郎
北海道大学
循環器内科

篠岡 太郎
東京医科歯科大学
循環器内科

平田 康隆
東京大学
心臓外科

遠藤 美代子
東京大学医学部附属病院
看護部

久保田 香
大阪大学医学部附属病院
移植医療部

西垣 和彦
岐阜大学
第二内科

前嶋 康浩
東京医科歯科大学大学院
循環制御内科学

加藤 文代
東京女子医科大学
東医療センター輸血部 / 小児科

小垣 滋豊
大阪大学
小児科

西村 勝治
東京女子医科大学
神経精神科

築瀬 正伸
国立循環器病研究センター
移植医療部

絹川 弘一郎
富山大学
第二内科

齋木 佳克
東北大学
心臓血管外科

肥後 太基
九州大学
循環器内科

外部評価委員

今泉 勉
国際医療福祉大学 / 福岡山王病院

小柳 仁
東京女子医科大学名誉教授

中西 敏雄
東京女子医科大学
成人先天性心疾患病態学寄附研究部門

松居 喜郎
北海道大学
循環器・呼吸器外科学

百村 伸一
自治医科大学附属
さいたま医療センター

山本 一博
鳥取大学
病態情報内科

(五十音順, 構成員の所属は 2016 年 12 月現在)

目次

I. はじめに	5	3. 心臓移植後の管理	42
1. 「心臓移植に関する提言」作成の背景	5	3.1 免疫抑制療法	42
2. 提言作成の基本方針	5	3.2 感染症の予防	46
II. 総論	6	3.3 遠隔期の合併症	49
1. 心臓移植の歴史と現状	6	3.4 運動療法 (リハビリテーション)	58
2. 心臓移植の倫理	8	3.5 生活面・精神面の管理	59
3. 心臓移植に関わる法律	10	3.6 心臓移植における終末期医療	61
4. レシピエント登録までの手順	11	4. 小児の心臓移植	62
5. 日本臓器移植ネットワーク	12	4.1 小児心臓移植の特殊性	62
6. メディカルスタッフとコーディネーター	13	4.2 小児心臓移植の適応	64
III. 各論	16	4.3 小児の機械的補助循環	66
1. 成人心臓移植の適応と術前管理	16	4.4 小児の心臓移植手術	67
1.1 心臓移植の適応	16	4.5 小児固有の周術期管理	68
一適応疾患・除外疾患・禁忌	16	4.6 小児固有の慢性期管理	69
1.2 適応判定に必要な臨床検査	18	5. 心肺同時移植	70
1.3 レシピエントの選択	24	6. 心臓移植と社会	73
1.4 待機中の薬物治療	25	6.1 移植医療の普及啓発	73
1.5 待機中の非薬物療法	28	6.2 患者の社会への受入れ	73
2. 心臓移植手術の実際	33	IV. おわりに	76
2.1 脳死からの臓器提供 —法的脳死判定—	33	1. 今後の課題	76
2.2 脳死ドナーから移植心の摘出・保存	36	2. まとめ	76
2.3 術式	37	付表	77
2.4 周術期管理	40	文献	79

(無断転載を禁ずる)

略語一覧

ABI	ankle brachial index	足関節上腕血圧比
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACE	angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACR	acute cellular rejection	急性細胞性拒絶反応
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用
ADL	activities of daily living	日常生活動作
AFP	alpha-fetoprotein	
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMR	antibody mediated rejection	抗体関連型拒絶反応
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASV	adaptive servo-ventilation	二相式気道陽圧呼吸療法
ATG	antihuman thymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
AZP	azathioprine	アザチオプリン
BMI	body mass index	肥満指数
BO	bronchiolitis obliterans	閉塞性細気管支炎
BTT	bridge to transplantation	心臓移植までのつなぎ
CAV	cardiac allograft vasculopathy	移植心冠動脈病変
CCU	coronary care unit	冠動脈疾患集中治療室
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害作用
CE	Clinical Engineer	臨床工学技士
CI	cardiac index	心係数
CLS	child life specialist	チャイルド・ライフ・スペシャリスト
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害薬
CPAP	continuous positive airway pressure	持続的気道陽圧法
CPK	creatine [phospho] kinase	クレアチン [フォスフォ] キナーゼ
CPX	cardiopulmonary exercise test	心肺運動負荷試験
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CRT	cardiac resynchronization therapy	心臓再同期療法
CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator	両室ペーシング機能付き除細動器
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CVP	central venous pressure	中心静脈圧
CyA	cyclosporine A	シクロスポリン A

CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLCO	diffusing capacity for carbon monoxide	一酸化炭素拡散能
DT	destination therapy	長期在宅治療
EB	Epstein-Barr	エプスタイン・バー
ECl	electrocerebral inactivity	平坦脳波
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	膜型人工肺による酸素化
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
ECUM	extracorporeal ultrafiltration method	体外限外濾過法
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EVL	everolimus	エベロリムス
FDG-PET	fluorodeoxyglucose positron emission tomography	フルオロデオキシグルコース PET (ポジトロン [陽電子] 放出型断層撮影)
FKBP	FK506-binding protein	FK506 結合蛋白質
GCS	Glasgow coma scale	
γ-GTP	γ-guanosine triphosphate	グアノシン三リン酸
H/M	heart-to-mediastinum ratio	心縦隔比
HAM	HTLV-1 associated myelopathy	HTLV-1 関連脊髄症
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HFREF	heart failure with reduced ejection fraction	収縮不全型心不全
HFSS	Heart Failure Survival Score	
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HLHS	hypoplastic left heart syndrome	左室低形成症候群
HSV	herpes simplex virus	単純ヘルペスウイルス
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
IABP	intra-aortic balloon pumping	大動脈内バルーンパンピング
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
IL	interleukin	インターロイキン
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support	
ISHLT	International Society for Heart & Lung Transplantation	国際心肺移植学会
ISHT	International Society for Heart Transplantation	国際心臓移植学会
IVUS	intravascular ultrasound	血管内超音波法
JCS	Japan coma scale	
J-MACS	Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support	

(次ページに続く)

JOT	Japan Organ Transplant Network	日本臓器移植ネットワーク
LDH	lactic dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LVAD	left ventricular assist device	左心補助装置
LVEDP	left ventricular end diastolic pressure	左室拡張末期圧
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVFS	left ventricular fractional shortening	左室内径短縮率
MC	medical consultant	メディカルコンサルタント
MCH	major histocompatibility complex	主要組織適合複合体
MIBI	methoxy-isobutyl isonitrile	メトキシ・インブチルイソニトリル
MIBG	meta-iodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン
MIT	maximal intimal thickening	最大内膜厚
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴像
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSW	medical social worker	医療ソーシャルワーカー
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的蛋白質
NA	non-adherence	ノン・アドヒアランス
NHBD	non-heart-beating donor	心停止ドナー
NO	Nitric Oxide	一酸化窒素
NTPR	The National Transplantation Pregnancy Registry	米国移植妊娠登録
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PaCO ₂	arterial partial pressure of carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧
PCPS	percutaneous cardiopulmonary support	経皮的人工心肺補助
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure	肺毛細管楔入圧
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PEEP	positive end-expiratory pressure	呼気終末陽圧
PH	pulmonary hypertension	肺高血圧
PHQ	Patient Health Questionnaire	
PLE	protein-losing enteropathy	蛋白漏出性腸症
PPD	purified protein derivative	
PRA	panel reactive antibody	抗HLA抗体(パネル試験)
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性白質脳症
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原

PSI	proliferation signal inhibitor	増殖シグナル阻害剤
PTLD	posttransplant lymphoproliferative disease	移植後リンパ増殖性疾患
PTSD	posttraumatic stress disorder	外傷後ストレス障害
PVR	pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
QOL	quality of life	生活の質
RA	renin-angiotensin	レニン-アンジオテンシン
RCM	restrictive cardiomyopathy	拘束型心筋症
RPR	rapid plasma reagin	
RQ	respiratory quotient	呼吸商
RS	respiratory syncytial	
RT-PCR	reverse transcription - polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RTC	Recipient Transplant Coordinator	レシピエント移植コーディネーター
RVAD	right ventricular assist device	右心補助装置
RVEF	right ventricular ejection fraction	右室駆出率
SHFM	Seattle Heart Failure Model	
SPECT	single photon emission computed tomography	単光子放出型コンピュータ断層撮影
SRL	sirolimus	シロリムス
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
SVEF	systemic ventricular ejection fraction	体心室駆出率
Tac	tacrolimus	タクロリムス
TCPC	total cavopulmonary connection	上下大静脈肺動脈吻合
TDM	therapeutic drug monitoring	治療薬物血中濃度モニタリング
TEE	transesophageal echocardiography	経食道心エコー法
TPG	transpulmonary pressure gradient	肺内外圧差(平均肺動脈圧-平均肺動脈楔入圧)
TPHA	treponema pallidum haemagglutination	
TTE	transthoracic echocardiography	経胸壁心エコー法
TWA	T wave alternans	T波交互脈
VAB	veno-arterial bypass	動静脈バイパス
VAD	ventricular assist device	補助人工心臓
VA-ECMO	veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation	静脈脱血 → 動脈送血型膜型人工肺による酸素化
VC	vital capacity	肺活量
VZV	varicella zoster virus	水痘・帯状疱疹ウイルス
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WR	washout rate	洗い出し率

I. はじめに

1.

「心臓移植に関する提言」 作成の背景

心臓移植は末期心不全の最終的な治療手段である。通常行われる薬物、非薬物治療と大きく異なるのは、善意に基づく脳死体からの提供を前提とした医療である点である。臓器は社会に対して提供される。したがって、公平かつ公正に臓器提供が行われる社会システムが構築されている必要がある点で特異な治療である。脳死段階での心臓提供と迅速な臓器搬送が必要とされるため、その実現には多大なる人的、社会的資源が必要となる。欧米では50年に及ぶ歴史をもつ確立された治療法であるが、わが国では特異な経緯をたどったこともあり、残念ながら提供されるドナーの心臓は、移植適応患者数に比してきわめて少なく、移植適応とされる末期心臓病患者は長期間の待機が求められているのが現状である。上記の背景をもつ医療であることから、心臓移植の適応患者の選定は、公的機関（日本循環器学会）が医学的、社会的観点から公正を期して厳格な基準の下で行っている。さらに行われた移植に対しては事後検証が行われている。

関係各位の深甚なる尽力の成果として、1997年に臓器移植法が制定され、また2010年には改正臓器移植法が全面施行され、わが国の心臓移植はようやく軌道に乗ってきた状況である。社会基盤の整備は法制定とともに国および日本循環器学会、日本臓器移植ネットワークをはじめとする諸団体の協議の下に進められている。国内の心臓移植実施施設は9施設と限られていることもあり、また、これまでの経緯と事情からガイドラインの作成は見送られてきた。しかし、法改正とともに移植症例数も徐々に増加し、一般的な治療法として普及しつつある現状を鑑み、このたび日本循環器学会を中心として新しく「心臓移植に関する提言」がまとめられた次第である。

執筆項目からわかるように、本提言は歴史と現状から始まり、社会基盤とそれを支える職種・職掌、移植のレシピエントに関わる医学的側面、脳死ドナーに関わる医学・社

会的側面、さらに移植後の患者の管理や社会との関わりに至るまで、心臓移植に関わる現状を余すところなく伝えるべく企画された。残念ながらわが国の移植数は2016年現在300例ほどにとどまっており、エビデンスを構築するにはほど遠い現状であるため、ガイドラインではなく「提言」としてまとめた。実際に移植医療の現場で活躍されている諸氏が執筆にあたっており、本提言は現状でのわが国における心臓移植の最新情報を包含する提言といつてよい内容となっている。

本提言により、多くの一般の医師、あるいは患者の心臓移植に対する理解が深まり、心臓移植の発展と末期心不全患者の診療の質向上に資するところがあれば幸甚である。

2.

提言作成の基本方針

虚血性心疾患や不整脈に対するカテーテルインターベンションの進歩により、心臓疾患の急性期救命率が飛躍的に向上している一方、心臓疾患の終末像としての心不全患者数は、補助循環を必要とするような重症心不全患者も含め、増加の一途を辿っている。

植込み型補助人工心臓が使用可能になった現在においても、重症心不全治療においてもっとも確立された治療法は心臓移植である。しかし、ドナーがきわめて限られているわが国では心臓移植の総施行数がようやく300例程度という段階であり、心臓移植実施施設も9施設に限られていることから、心臓移植の適応をきちんと理解している医療従事者は限られている。

心臓移植は、心臓移植を取り巻く社会環境やシステム、ドナー・レシピエントの適切な選択、長期にわたる待機期間の治療、移植後の免疫抑制療法ならびに合併症治療など、多くの循環器領域を専門とする医療従事者からの多彩な知識が求められ、必ずしも取組みやすいものではない。しかし、2010年に改正臓器移植法が施行されて以降、着実に実施数が増えている。もはや、循環器領域を専門とする医療従事者にとって、心不全に対する最終療法としての心臓

移植の正しい知識を習得することは必要不可欠である。

日本循環器学会が発行する他のガイドラインや、米国心臓協会（AHA）/米国心臓病学会（ACC）や欧州心臓病学会（ESC）などの諸外国のガイドラインは基本的には前向き大規模無作為化多施設臨床試験の結果に基づいており、診断手技や治療手段の妥当性を示す指針として用いられている。ガイドライン発行時点でのエビデンスをクラス I からクラス III に分類し、日常臨床医の手助けとなるべく作成されている。

しかし、わが国における心臓移植の検証に値するエビデンスは皆無といってよい。*Circulation Journal* に Annual report として 2014 年から日本での移植成績が定期的に報告されるようになったばかりである。そのため、本提言ではエビデンスレベルの表記可能な項目はきわめて限られており、現時点での専門家の意見やアドバイスが多く含まれ

ていることは否定し得ない。一部の項目においてクラス分類、エビデンスレベルの記述があるが、国内外の他のガイドラインにおいて検討され記載されたものを引用したものである。本提言は、心臓移植を専門にする医療従事者への指針としてよりも、心臓移植を専門としていない医療従事者の手引ともなるべく編集を行った。とくに、倫理的背景や、現行の心臓移植医療のシステムなどの非医学的事項に加え、適切なレシピエント患者選択など、より臨床・実地に即した内容を重視した。

本提言は、今後わが国からのエビデンスの積み上げや、世界的なエビデンスの変化に伴い、継続的に改訂されるものである。重症心不全患者の一つの治療選択肢として、必ずしも臓器移植や心不全を専門としているわけではない医療従事者がこの提言を活用し、一人でも多くの患者が心臓移植医療の恩恵に預かることができるよう願っている。

II. 総論

1.

心臓移植の歴史と現状

1.1

世界の心臓移植の歴史と現状

心臓移植の端緒は、20 世紀初頭フランスの Carrel による血管吻合実験である¹⁾。1905 年に犬の頸部に仔犬心臓を移植し、1912 年ノーベル生理学・医学賞を受賞した²⁾。1940 年代中頃からソビエト連邦の Demikhov は拍動下心臓片肺同時移植や、異所性心臓移植による最長 32 日間拍動例を得て、1951 年に左房壁吻合法を考案していた³⁾。

同所性心臓移植は、1953 年に Neptune が低体温法を用いて生存例を得た⁴⁾。その後、体外循環による研究が進められ、1958 年に上下大静脈で接続する bicaval 法が用いられた⁵⁾。1960 年にスタンフォード大学で考案された左右両心房後壁を温存（圧受容体も温存）する biatrial 法（Lower-

Shumway 法）で 3 週間生存が得られ、自己心臓移植実験で 2 年間生存した^{6,7)}。この結果、同法が同所性心臓移植手術の標準となった。1964 年にミシシッピ大学の Hardy が 68 歳の患者にチンパンジーの心臓による同所性心臓移植を行ったが、用いた心臓が成人の 1/3 と小さく、全身循環維持ができず 1 時間後に死亡した⁸⁾。

ヒト間での同種心臓移植は、1967 年 12 月 3 日、南アフリカのケープタウンで Barnard により 54 歳男性に行われた⁹⁾。この患者は 18 日目に肺炎で死亡したが、翌年 1 月 2 日の施行例は 18 ヶ月生存し、日常生活に復帰した。1968 年 1 月 6 日にはスタンフォード大学の Shumway が 4 例目を実施し、1968 年の 1 年間で、世界 17 ヶ国 52 施設で 102 例が実施された。しかし、患者の多くは拒絶反応診断法や免疫抑制療法、感染症対応の困難さから数ヶ月以内に死亡した。1969 年は 50 例以下、1970 年は 20 例以下と激減し、多くの施設が心臓移植から撤退したが、スタンフォード大、バージニア医科大学、パリ La Pitie 病院およびケープタウン Groote Schuur 病院は心臓移植を続け、年間 40 例前後施行された。

免疫抑制療法では、アザチオプリン、ステロイドに抗リンパ球グロブリンが用いられた。1973年に心臓カテーテル法による心筋生検法が拒絶反応診断に導入され¹⁰⁾、拒絶反応の程度に応じた免疫抑制調節が行えるようになり、1970年代後半から心臓移植実施施設が増える傾向となった。

1980年に新しい免疫抑制薬シクロスポリンが心臓移植に導入され、さらに安定した成績が得られ、心臓移植施行数が増加した¹¹⁾。1981年に国際心臓移植学会 (International Society for Heart Transplantation; ISHT, 現 国際心肺移植学会 [International Society for Heart & Lung Transplantation; ISHLT]) が創設され、1982年から国際レジストリーが開始された。このレジストリーによると、心臓移植の実施数は増え続け、1993年には年間報告4,900例を超えた。

心臓移植の成績は1982～2013年6月までの116,104例で^{11a)} (図1)^{11b)}、1年生存率82%、5年生存率69%である。死亡原因として、早期はグラフト不全、感染、多臓器不全、拒絶反応が、その後はグラフト不全、悪性腫瘍、移植心冠動脈病変、感染症、腎不全がある。なお、手術法として、1990年代から上下大静脈で接続するbicaval法が多く用いられている¹²⁾。

1.2

わが国の心臓移植の歴史と現状

わが国の臨床第1例目は1968年8月、世界の30例目として札幌医科大学の和田寿郎により施行され、患者は術後83日目に死亡した¹³⁾。この心臓移植で、レシピエントの適応妥当性とドナーの死の判定に疑義が呈された。同年12月に告発されたが、専門家による鑑定が行われた上で不起訴処分となった。しかし、脳死下臓器提供に基づく移植医療への不信感をもたらすこととなった。

1981年のISHT設立を受け、1982年に日本心臓移植研究会が設立された。その後、心臓移植が世界的に多く行われるようになり、わが国における脳死臓器移植が積極的に議論されるようになった。日本移植学会は、わが国の脳死臓器移植実施者が守るべき基本的条項として、指針「臓器移植を行うにあたって」を1986年12月に発表した。1987年10月には日本学術会議の医療技術と人間の生命特別委員会が、「脳死に関する見解」を発表した。また、1988年1月に日本医師会の生命倫理懇談会の最終報告がなされ、理事会でも承認されたが、一部医師からの反論があり、医療界として意見の一致をみるに至らなかった。日本胸部外科学会は、1989年に臓器移植問題特別委員会を発足させ、「心臓移植・肺移植—技術評価と生命倫理に関する総括レポート—」第1版(1991年)、第2版(1992年)を発表した。

1990年、政府は臨時脳死及び臓器移植調査会を設置した。1992年1月に答申書「脳死及び臓器移植に関する重要事項について」が提出された。これを受け、移植関連学会合同委員会が設置され、移植実施施設の認定作業が行われた。また、公衆衛生審議会臓器移植専門委員会において臓器移植法が検討され、1994年に法律案が国会に提出された。1997年6月には臓器移植法が可決され、当初の心臓移植実施施設として大阪大学・国立循環器病研究センター合同チームと東京女子医科大学が認定された。同年10月16日から施行され、登録機関として日本臓器移植ネットワークが発足し、移植希望者登録が開始された。この臓器移植法では、臓器提供には本人の書面による提供意思表示が必須とされた。臓器移植法に基づく心臓移植1例目は1999年2月に大阪大学で、2例目は5月に国立循環器病研究センターで行われた^{14, 15)}。その後、徐々に増え年間数例

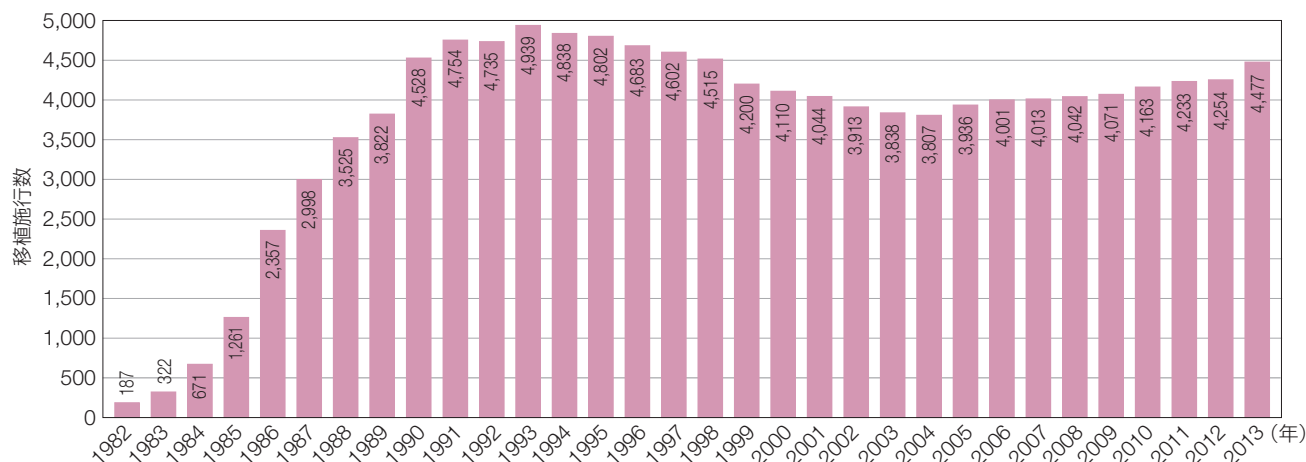


図1 心臓移植施行数(成人および小児)の年次推移(国際心肺移植学会 [ISHLT])

注: ISHLT レジストリーに報告された心臓移植施行例であり、世界の心臓移植施行件数を正確に反映していない可能性がある。(ISHLT, ^{11b)}より)



図2 わが国における心臓移植施行（総数）の年次推移
(日本心臓移植研究会^{16a)}より

から10例を超えるようになった。また、実施施設も9施設となった¹⁶⁾(図2)^{16a)}。

しかし、移植希望者は増加し、待機期間が長くなり、わが国で心臓移植が受けられない年少の小児だけでなく、成人も続々と、1980年代から行われていた渡航移植を希望し、米国やドイツなどで心臓移植を受けるようになった。国際移植学会は2008年5月に「移植が必要な患者の命は自国で救えるよう努力をすること」というイスタンブール宣言を出し、世界保健機関も2010年5月に臓器移植に関する新たな指針を設けた。わが国でも、2009年7月に改正臓器移植法が成立、2010年7月に施行された。この改正で、本人の意思が不明な場合は家族承諾により臓器提供できるようになり、脳死と判定された15歳未満の子どもからも臓器提供ができるようになった。この結果、改正前12年間の心臓移植は69例であったが、改正後2014年12月までの5年間で153例と着実に増えた。また、法改正に合わせて10歳未満の小児心臓移植を行う3施設(2016年12月現在4施設)が認定された。18歳未満からの提供も8例あり、いずれも心臓移植が行われた¹⁷⁾。また、2014年2月から、心臓移植の望ましい適応年齢が60歳未満から65歳未満に引き上げられた。

2014年12月までの222例では、16例が死亡し、5年生存率は91.4%、10年生存率が89.3%と、ISHLTによる平均10年生存率の53%をはるかに上回っている。また、主婦やパート勤務のかたも含め122例が社会復帰し、心臓移植後の生活の質は良好である¹⁸⁾(図3)¹⁹⁾。

心臓移植の待機期間は2014年の段階で約3年前後と著しく長くなっている(図4)¹⁹⁾。2014年12月までに心臓移植を受けた人は、小児例以外はStatus1の重症例で、91%は補助人工心臓による移植へのブリッジ例であった。2011年4月に連続流植込み型補助人工心臓が心臓移植へのブ

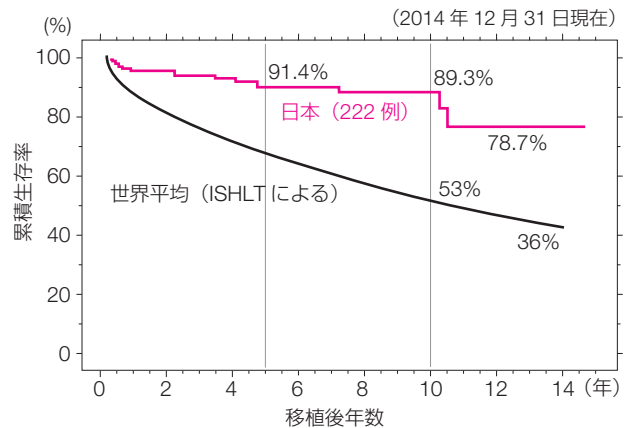


図3 わが国および世界における心臓移植レシピエントの累積生存率

(Nakatani T, et al. 2016¹⁹⁾より)

リッジとして保険償還され、植込み型補助人工心臓を装着して心臓移植待機する患者が急激に増えたが、臓器提供は依然として少ないため、心臓移植待機期間は長期化する傾向にある。

2. 心臓移植の倫理

2.1 脳死と死体

2.1.1 生体移植と死体移植

移植に用いられる臓器の提供元が生体か死体であるかは、臓器摘出のために傷つけるのが生身の人間か死体かという相違であり、倫理的にも法的にも、決定的な相違があ

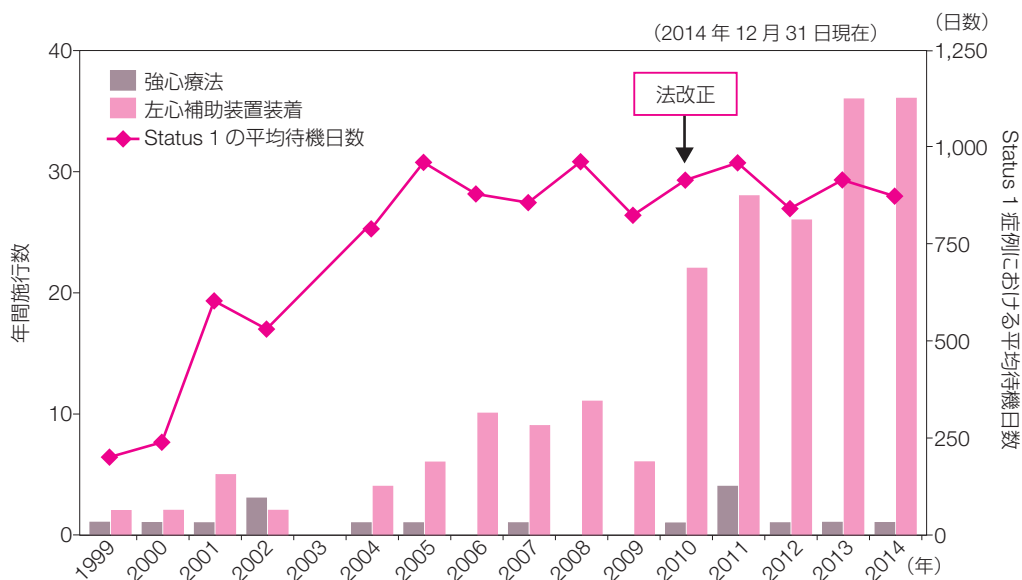


図4 わが国における心臓移植年間施行数と医学的緊急度の高い Status 1 症例における平均待機日数の推移 (Nakatani T, et al. 2016¹⁹⁾ より)

る。法的には、生体からの提供の場合、提供者が死亡したときには殺人・傷害致死・過失致死（刑法 199 条・205 条・210 条・211 条）、死亡しなかったときには傷害・過失傷害（刑法 204 条・209 条 1 項・211 条）の問題となる。死体からの提供の場合には死体損壊（刑法 190 条）の問題となる。

生体臓器移植は、提供者に大きな犠牲を伴うものであり、死体臓器移植よりも倫理的に問題が多い。世界保健機関（WHO）は、貧しい人から腎臓などを買う「移植ツーリズム」（transplant tourism）、臓器摘出を目的とした人身売買を激しく非難してきた²⁰⁾。死体臓器の不足が恒常的になっている現在でも、WHO²¹⁾、日本移植学会²²⁾、さらには日本の厚生労働省²³⁾も強調しているように、移植医療の本道は死体臓器移植である。

2.1.2

臓器移植法と死

臓器移植法は死体について「脳死した者の身体を含む」（臓器移植法第六条第一項柱書括弧内）と規定している。臓器移植法は「脳死」以外の死については何も規定していないが、脳死以前からの死の概念である「心肺死」であると理解されている。つまり、日本の臓器移植法は、死の定義について、伝統的な死の概念である心肺死（cardiopulmonary death）に脳死（brain death）をつけ加えた米国の「死の決定に関する統一法」（以下、統一法）²⁴⁾と同じ構造をもつものと理解すべきだということになる。

臓器移植法は、「統一法」と同じく、「脳死」を「脳幹を含む全脳の機能が不可逆的に停止するに至った」と定

義している（第六条第二項）。臓器移植法には「心肺死」についての定義はないが、「統一法」の「循環・呼吸機能の不可逆的停止」と同じものが考えられていると思われる。

2.1.3

心臓移植と脳死・心臓死、不可逆性の概念

1967 年、Barnard は心臓死のドナーから移植用心臓を摘出したと発表した⁹⁾。和田寿郎も、1968 年に行った心臓移植について、後に、心臓死体から心臓を摘出したと記している²⁵⁾。しかし、移植された心臓がレシピエントの体内で循環機能を果たしているということは、ドナーの体内にあったその心臓の機能は「不可逆的に」停止していなかったということである。これは、心臓死（cardiac death）は到来しておらず、伝統的な死である「心肺死」でもなかった、ドナーは生きていたということを意味する。このようなことから、心臓移植がまちがいに死体から行われるようにするために、ハーバード大学の特別委員会は 1968 年に脳死判定基準²⁶⁾を公表し、その後、心臓移植は脳死体から行われるようになってきた。日本でも、心臓移植を法的に可能とするために、上記のような、死体に脳死体を含める臓器移植法が 1997 年に成立した。

しかし近時にも、心停止ドナー（いわゆる non-heart-beating donor; NHBD）から、脳死を確認することなく「死体心臓移植」が行われたことが報告されている²⁷⁾。これは、これまでの死の概念の要素であった「不可逆性」の概念を放棄するか²⁸⁾、従来の「医学技術的可能性」を基準とする不可逆性の理解を変更することにつながるものである²⁹⁾。

心肺死の定義における不可逆性の概念をこのように変更することは、心肺死の定義が脳死のそれと齟齬することを意味する。さらに、臓器提供の必要性から、心停止患者の蘇生措置が差し控えられるようなことがあってはならない。この問題は、NHBD 問題一般のなかで検討されなければならない。

2.2

心臓提供についての本人と遺族の提供意思表示

2.2.1

臓器の提供権者と提供意思表示

生体臓器提供では、提供者が臓器の処分権をもち、その承諾がなければ臓器を摘出することはできない。その承諾は摘出に積極的に同意すること、Opt-In であり、摘出に反対していないこと、Opt-Out が無いことだけではたりない。以上の倫理原則、法原則については、まったく争いが無い。

問題は、心臓移植が可能な死体（脳死体）臓器提供の場合である。死体の処分権を、①死者（その生前の意思）、遺族、いずれに認めるか、双方か、また、②その承諾は Opt-In/Opt-Out いずれの方式をとるべきかについて、国によって立法例はわかれている。古典的な欧州評議会決議³⁰⁾は本人あるいは遺族の Opt-Out が無い以上死体から臓器を摘出しようとし、米国統一州法委員会の改正死体提供法³¹⁾は、逆に、本人あるいは遺族の Opt-In を必要としている。

2.2.2

臓器移植法と心臓提供の意思表示

改正前の日本の臓器移植法は、脳死体の場合には本人の書面による Opt-In を必須とし、さらに遺族の Opt-Out の不存在を要求するという、世界に類をみない立法例であった。これは、心臓死者と違い、脳死者は生きているという前提に立っていたものかもしれない。これによって、脳死心臓移植はきわめて困難になり、有効な意思表示ができない小児からの心臓移植は不可能となっていた。

改正臓器移植法は、脳死と心肺死とのあいだで取扱いを区別せず、本人の Opt-In も Opt-Out もないときには遺族の Opt-In だけで臓器の提供を可能とした。しかし、本人の Opt-In があっても、遺族が Opt-Out すれば臓器の提供を行うことはできない。実際の運用では、さらに進んで、遺族の Opt-In まで要求し、遺族が存在しないときには本人の Opt-In があっても臓器の提供を行っていないという。日本の臓器移植法、その運用は、かつての角膜及び腎臓の移植に関する法律（廃止）ほどではないが、死体臓器についての遺族の権利をかなり重視したものといえる。

3.

心臓移植に関わる法律

心臓移植を想定して、臓器の移植に関する法律（以下、臓器移植法）が定める移植用臓器の摘出のために充足されるべき要件を概説する。

3.1

死体からの臓器の摘出

2009 年 7 月に改正された臓器移植法（以下、現行法、または法）は、第六条第一項において、心臓死体、脳死体（法文では、「脳死した者の身体」）に共通の移植用臓器の摘出要件として、1) ①生前の本人が自らの死体から移植用臓器を提供する意思を書面により表示していたことと、②そのような意思表示があったことを知らされた遺族が臓器の摘出を拒まないこと、または、2)（生前の本人が提供意思を書面で表示していた場合—このときには 1) による—、または、提供意思がないことを表示していた場合、を除いて）遺族が死体からの臓器の摘出を書面により承諾していること、のいずれかが満たされることを定めている。

改正前の同法（以下、旧法）では、（心臓死体からの眼球・腎臓の摘出を除いて）生前の本人が、提供意思を書面で表示していることが不可欠であったが、現行法では、そのような生前の本人の書面が残されていない場合であっても、本人が自分の死体からの臓器の摘出を拒否していなければ、遺族の承諾に基づいて死体から移植用臓器を摘出することが可能になった。

3.2

脳死判定

脳死体からの臓器摘出の前提になる脳死判定について、法第六条第三項は、1) 生前の本人が臓器提供書面を残していた場合には、その本人が脳死判定に従うこと（脳死判定による死の認定）を拒否する意思を表示していなければ、そのことを知らされた家族が脳死判定を拒否しない限り、脳死判定を実施することができると定め、2) 生前の本人が提供書面を残していない場合（実際上は、遺族が死体からの臓器の摘出を承諾し、それにもとづいて摘出がなされる場合）には、本人が脳死判定に従うことを拒否する意思を表示していない限り、家族が脳死判定の実施を承諾すれば、それを実施することができると定めている。

旧法では、脳死判定についても、生前の本人のそれに従う意思、すなわち脳死判定の実施と、その結果に基づいて

自分の死が認定されることを認める意思が書面によって表示されること（加えて、そのことを知らされた家族が脳死判定を拒否しないこと）が不可欠であったが、現行法では、生前の本人が脳死判定に従うことを拒否する意思表示をしていない限り、家族の承諾にもとづいて脳死判定を実施することが可能になった。

3.3

提供可能年齢、拒否の意思表示

『臓器の移植に関する法律』の運用に関する指針（ガイドライン）³²⁾（以下、指針）の第1では、臓器提供の意思表示書面の作成を15歳以上の者に限って認めている。半面、臓器の摘出や脳死判定に従うことを拒否する意思表示に関しては、書面によらないものも有効とし、また、これらの意思が表示されていた場合には、年齢にかかわらず、臓器摘出や法に基づく脳死判定を行わないこと、としている。あわせて、同指針は、本人が「知的障害者等の臓器提供に関する有効な意思表示が困難となる障害を有する者であることが判明した場合においては、年齢にかかわらず、当面、その者からの臓器摘出は見合わせること」と定めている。

3.4

遺族・家族

遺族および家族の範囲に関して、指針の第3は、「原則として、配偶者、子、父母、孫、祖父母及び同居の親族の承諾を得るもの」とし、「これらの者の代表となるべきもの」がその総意を取りまとめるものと定めている。もっとも、「前記の範囲以外の親族から臓器提供に対する異論が出された場合には、その状況等を把握し、慎重に判断すること」が求められている。

3.5

親族への優先提供

法第六条の二は「移植術に使用されるための臓器を死亡した後に提供する意思を書面により表示している者又は表示しようとする者は、その意思の表示に併せて、親族に対し当該臓器を優先的に提供する意思を書面により表示することができる」と規定し、ドナー本人が生前に提供意思を表示する場合に限って、親族へ優先提供することを認めている。もっとも、指針第2において、親族の範囲は、配偶者、子および父母に絞られたほか、親族のうち特定の個人に優先提供することは認められず、加えて、親族に限定して提供する意思表示がなされた場合には脳死判定・臓器摘出は見合わせることとされた。

3.6

被虐待児からの摘出禁止

法附則5項では、「政府は、虐待を受けた児童が死亡した場合に当該児童から臓器（中略）が提供されることのないよう、（中略）必要な措置を講ずるものとする」と定められた。これを受けて、指針第5は、「脳死・心臓死の区別にかかわらず、児童（18歳未満の者をいう。以下同じ。）からの臓器提供については、（中略）虐待が行われた疑いがある児童が死亡した場合には、臓器の摘出は行わないこと」と規定し、児童からの臓器提供を行う施設には、「1）虐待防止委員会等の虐待を受けた児童への対応のために必要な院内体制が整備されていること。2）児童虐待の対応に関するマニュアル等が整備されていること」が求められた。

4.

レシピエント登録までの手順

わが国ではさまざまな理由により移植ドナー数はきわめて少ない状況が続いているため、とりわけわが国においては限られたドナーを適切・公正かつドナー・遺族の附託に十分応えられるレシピエントに分配することが求められている。そのため、レシピエントの選定は日本循環器学会や日本臓器移植ネットワークなどの組織により、きわめて厳しく管理されている。適応基準については関連の諸学会の代表で構成する心臓移植関連学会協議会で審議、決定されている。また同協議会では、適応基準のほか、レシピエントの選択基準、実施施設の審査基準の作成、審査など心臓移植のシステムに関する諸事を協議し、必要に応じて移植関係学会合同委員会、厚生労働省厚生科学審議会疾病対策部会臓器移植委員会への上申を行っている。

現行システムにおいては、レシピエント候補者は基本的には2段階にわたる評価ステップにてその適切性を評価される。すなわち図5に示すとおり、①移植実施施設での適応評価判定、②日本循環器学会心臓移植適応検討小委員会での適応評価を受けた上で、日本臓器移植ネットワークへ登録されるシステムになっている。

非移植実施施設においては、自施設で移植適応検討委員会を組織して検討を行ったとしても、日本循環器学会心臓移植適応検討小委員会に移植適応検討申請をする前に、実施予定施設に相談の上、当該患者の実施設として同意を得る必要がある。

しかし、これらの手続きはきわめて煩雑であり、かつ日

本臓器移植ネットワークに登録されるまでに多大な時間を要する。心臓移植の経験も順調に増加していることもあり、2015年5月からは、心臓移植実施数50例以上で、適切にレシピエント候補患者の評価を行っている施設については、自施設内適応検討のみにて日本臓器移植ネットワークに登録することが可能になった(図6)。しかし、このシステムで日本臓器移植ネットワークに登録した症例であっても、登録後の日本循環器学会心臓移植委員会への報告ならびに移植実施後の事後検証が必要となっている。

2016年12月現在、わが国においては、北海道大学、東北大学、東京大学、東京女子医科大学、埼玉医科大学、名古屋大学、大阪大学、国立循環器病研究センター、岡山大学、九州大学の計10施設が心臓移植実施施設として認定

されている(図7)。うち、東京大学、大阪大学、国立循環器病研究センターの3施設が上記自施設内判定施設となっている。

5. 日本臓器移植ネットワーク

5.1 臓器移植ネットワークの役割

わが国では、臓器移植法に則り、厚生労働大臣の認可を受けて公益社団法人日本臓器移植ネットワーク(JOT)が

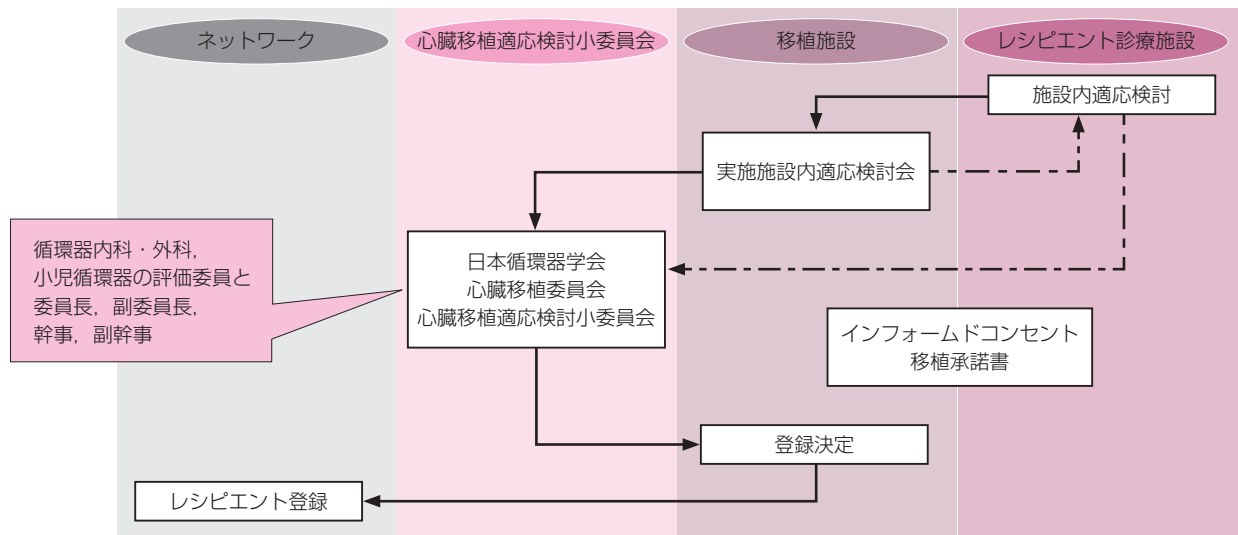


図5 現行のレシピエントの評価判定システム

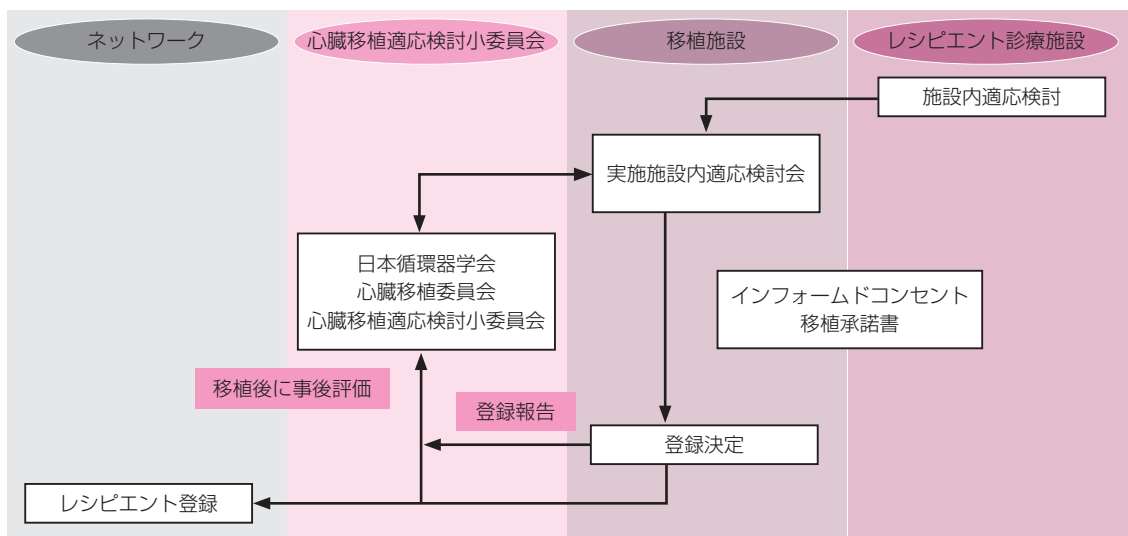


図6 自施設内適応判定施設でのレシピエントの選択手順



図7 わが国の心臓移植実施施設（2016年12月現在）

臓器あっせん機関の役割を担っている。

臓器提供施設からのドナー情報への対応は、JOTの30名余りのドナーコーディネーターおよび各都道府県1～数名の都道府県臓器移植コーディネーターが行っている。他の業務として、移植希望者の登録更新業務、レシピエント検索業務、移植者のフォローアップ業務、臓器提供施設における院内体制整備業務、一般市民への普及啓発業務などもJOTが担っている。

5.2

移植希望者の登録および更新

心臓移植希望者は、日本循環器学会心臓移植委員会（4. レシピエント登録までの手順 [p.11] 参照）の適応検討を経て、移植実施施設よりJOTへ移植希望登録が申請される。移植希望者登録用紙の受理および移植希望登録料払込の時点で登録となり、登録後は1年に1回の更新手続きが必要となる。生活保護世帯、または住民税非課税世帯は、所定の書類を提出することにより、登録料、更新料が免除される制度がある。

5.3

脳死下臓器提供の流れ（図8）³³⁾

脳死下臓器提供が可能な施設（大学附属病院、日本救急医学会の指導医指定施設、日本脳神経外科学会の基幹施設または研修施設、救命救急センターとして認定された施設、日本小児総合医療施設協議会の会員施設のいずれかの施設であり、臓器摘出を行うことについて合意が得ら

れており、適切な脳死判定を行う体制がある施設）から、脳死とされる状態（器質的脳障害により深昏睡および自発呼吸を消失した状態と認められ、法的脳死判定から無呼吸テストを除く検査を満たした状態）の患者がおり、家族が臓器提供について説明を聞く希望があるとの連絡がJOTに入ると、ドナーコーディネーターが派遣される^{34,35)}。派遣されたドナーコーディネーターはドナー適応基準³⁶⁾に照らし合わせて適応判断を行った後、患者家族へ臓器提供について説明する。家族の総意で脳死下臓器提供を希望した場合は、脳死判定承諾書・臓器摘出承諾書に署名を得る。その後、患者から採血し移植検査センターで移植検査（血液型、感染症、組織適合性検査、リンパ球交差試験）を実施する。

臓器提供施設において、6時間以上の間隔（6歳未満においては24時間以上）をあけて2回の法的脳死判定を行い、2回目の脳死判定終了時刻が死亡時刻となる³⁷⁾。1回目と2回目の判定のあいだに臓器提供施設へメディカルコンサルタント医師を派遣し、ドナーの医学的適応評価（超音波検査や気管支鏡など）を行い、循環動態を安定させるための助言を主治医に行う。

一方で、JOT あっせん対応本部においては、レシピエント選択基準³⁸⁾に基づいてプログラムされた移植登録者検索システムで移植待機者の検索を行い、法的脳死判定終了後に、移植施設経由でレシピエント候補者の意思確認を行う。

移植を受諾した移植施設は、摘出チームを派遣し、第三次評価（心臓においては超音波検査など）、摘出チームミーティングの後、臓器摘出術を行う。摘出された臓器は順次、提供施設から移植施設まで搬送されるが、心臓は虚血許容時間4時間以内が望ましいとされ、搬送時間は2～3時間しか許されない。したがって、緊急車両、救急車、消防防災・警察ヘリコプター、チャーター機などを使用して最速の手段で搬送することになるが、その手配をJOTが担う。

臓器提供後、コーディネーターは、提供者家族に対して定期的に移植を受けたレシピエントの経過を報告し、厚生労働大臣からの感謝状やレシピエントからのサンクスレターの授受を行う。さらに提供施設にも経過を報告する。

6.

メディカルスタッフとコーディネーター

心臓移植を受ける患者の治療にはさまざまなメディカルスタッフが関わっている。心臓移植希望登録前、待機中、心臓移植当日、心臓移植後のそれぞれのプロセスにおいて、

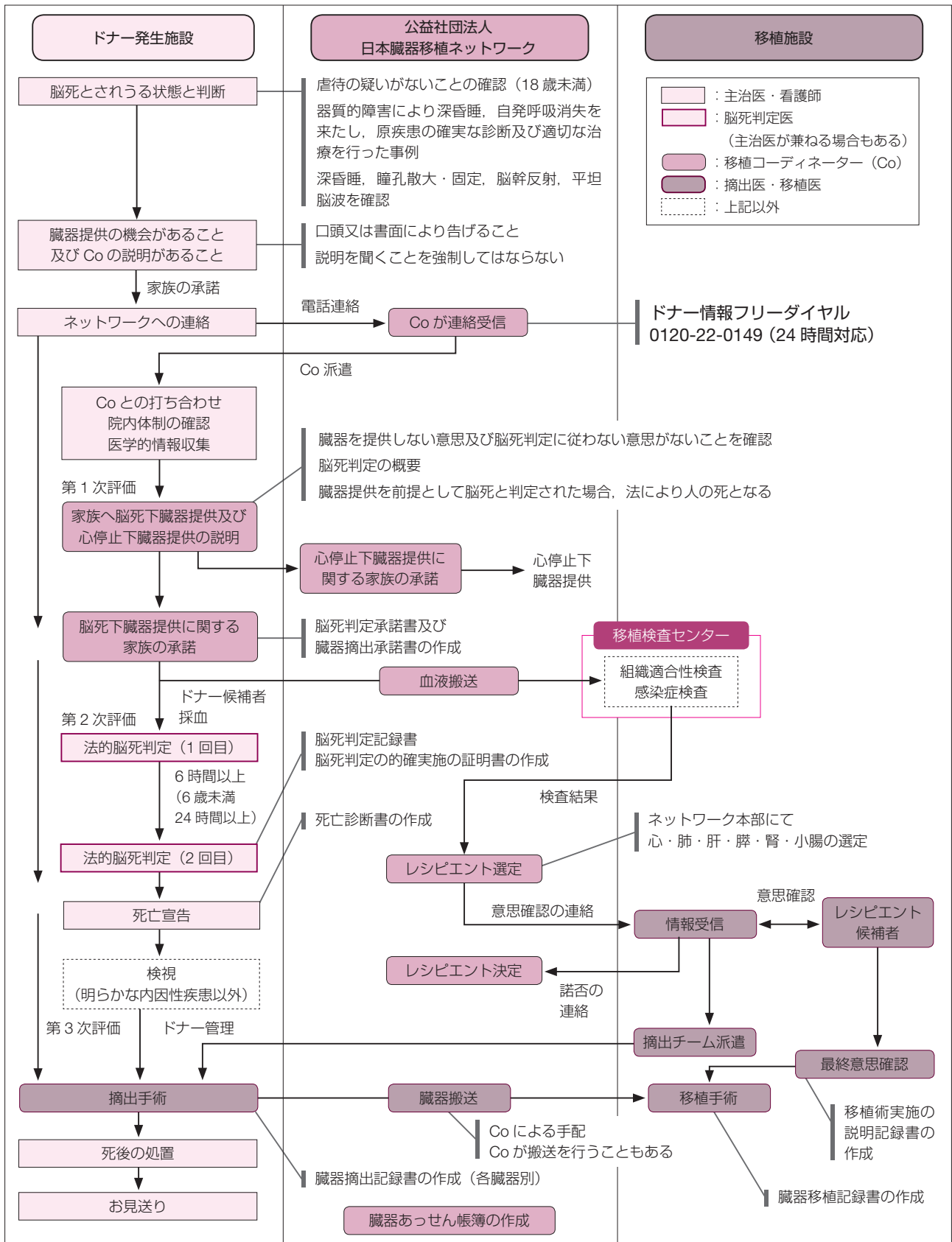


図 8 脳死下臓器提供の流れ (日本臓器移植ネットワーク・2014³³⁾ より)

各専門家が適切な支援を提供している。心臓移植に関わる職種としては、レシピエント移植コーディネーター（RTC）を含む看護師、臨床工学技士、薬剤師、栄養士、理学療法士、作業療法士、ソーシャルワーカー（MSW）、臨床心理士などがあげられる^{39,40)}（表1）。RTCは、患者や家族が移植医療を受容できるように支援し、移植医療の全過程を円滑に遂行する調整役としての役割を担っている。以下に、心臓移植のプロセスにおけるメディカルスタッフ、コーディネーターの役割を示す。

心臓移植希望登録前においては、患者や家族が心臓移植を理解するために、情報提供を医師とRTCが協働して行う。現在の患者の状態、心臓移植の適応、心臓移植希望登録までのプロセス、待機日数、レシピエント選択基準、心臓移植件数、心臓移植手術や術後合併症、生存率、心臓移植後の特徴、心臓移植後の生活や免疫抑制薬の内服、心筋生検などの検査、医療費や搬送費に関する福祉・医療制度などが説明内容である。患者や家族には考える時間を設けて治療を選択できるようにする。

心臓移植待機中は、継続した生活全般の指導と管理、精神的支援が行われる。心臓移植の希望登録をした多くの患者は、医学的緊急度 Status 1 である補助人工心臓を装着した状態で待機する⁴¹⁾。ほとんどが植込み型補助人工心臓を装着し自宅療養をする。待機日数は血液型によって違うが1,000日を超える長期になっている⁴²⁾。待機中に感染症、血栓塞栓症、出血の合併症を予防・早期発見することが重要となる。看護師は合併症の予防、日常生活の指導および創部管理を担い、臨床工学技士は補助人工心臓の機器管理を行い、安全な機器管理について指導する。栄養士は移植後の生活を見据えて、体重コントロールや塩分制限の食

事管理を指導する。理学療法士・作業療法士は状態に合わせたリハビリテーションを実施する。早期離床、日常生活動作（ADL）拡大を目指し、補助人工心臓を装着しながら身体を動かせるような指導を行う。患者の精神状態は全身状態に左右されやすく、合併症に対する恐怖、死への恐怖、いつになるかわからない心臓移植への不安、人の死を待つ罪悪感などから不安定になることがある。また、介護者の負担も大きい。適宜、臨床心理士やリエゾン専門看護師が介入する。社会福祉的支援が必要な場合はMSWが患者の状態に応じた社会的資源の活用を指導する。RTCは術前オリエンテーションの時期を見極め、移植手術当日の流れや移植後の生活がイメージできるように支援する。

ドナー発生時は、患者や家族に移植を実施する意思があるか第三者も含め最終確認する。次に、RTCは心臓外科医とともに役割分担しながら、臓器提供病院でドナー心摘出を行うチームの準備、レシピエントの手術前準備、手術部の受入れ準備、集中治療室での受入れ準備が同時に行われ、レシピエントの移植手術が円滑に進むようにタイムスケジュールを調整する。

移植後は生活指導を看護師が行い、免疫抑制薬による禁忌食品や塩分制限などの栄養指導を栄養士が行い、免疫抑制薬について薬剤師が服薬指導をし、理学療法士によるリハビリテーションが行われ、自己管理を支援する。RTCはさまざまな指導について把握するとともに、退院後の生活指導を継続する^{43,44)}。患者に関する適切な情報を医師に提供し、橋渡的存在としても機能する。また、移植後は2～3種類の免疫抑制薬を定期的に内服するため、内服量や内服時間、血中濃度、感染症の有無を確認する。早期に社会復帰するよう社会生活状況を確認する。また、患者や家族

表1 心臓移植に関わるおもなメディカルスタッフとその役割

職種	役割
看護師（レシピエント移植コーディネーター）	意思決定支援、全過程におけるトータルコーディネート、心臓移植前の準備、移植後のケア、看護師へのサポート
看護師（病棟、手術部など）	患者の各段階に応じた生活全般に関する支援・指導
看護師（リエゾン専門看護師）	患者および家族、看護師などへの精神面でのサポート・評価
看護師（皮膚・排泄認定看護師）	術前マーキング、創傷処置に関するサポート
看護師（慢性心不全認定看護師など）	患者・家族や看護師などへのサポート、専門的知識の提供
臨床工学技士	補助人工心臓機器に関する安全管理
栄養士	栄養管理
理学療法士・作業療法士	運動能力の向上、日常生活行動の向上
薬剤師	薬物療法の理解、内服に関する自己管理
臨床心理士	患者および家族の精神面でのサポート・評価
ソーシャルワーカー	福祉全般に関するサポート

にサンクスレターを書くことを促す。これはドナーやその家族に感謝の意を表し、心臓移植を受容する一助となる。

III. 各論

1.

成人心臓移植の適応と術前管理

1.1

心臓移植の適応 — 適応疾患、除外疾患、禁忌

1.1.1

心臓移植の適応判定

心臓移植に関する適応患者判定・評価は、移植関係学会合同委員会にて承認された適応基準をもとに、各施設内検討委員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段階審査を経て公式に決定する。なお、関係学会が一定の基準に基づき承認する施設であれば、関係学会での適応検討を経ずに施設内適応評価の結果に基づき登録される(II章4.レシピエント登録までの手順 [p.11] 参照)。

1.1.2

心臓移植の適応疾患と適応評価の実際

心臓移植の適応は、表2^{44a)}に記載されている事項を考慮して決定する。これらを基に、実際の適応疾患、適応条

表2 心臓移植の適応決定に際し考慮すべき事項

I. 移植以外に患者の命を助ける有効な治療手段がないのか？
II. 移植治療を行わない場合、どのくらい余命があると思われるか？
III. 移植手術後の定期的（ときには緊急的）検査とそれに基づく免疫抑制療法に心理的・身体的に十分耐え得るか？
IV. 患者本人が移植の必要性を認識し、これを積極的に希望するとともに家族の協力が期待できるか？

(日本循環器学会心臓移植委員会^{44a)}より)

件、除外条件が決定されている。

a. 適応疾患

適応となる疾患は、表3^{44a)}のとおりである。

i. 拡張型心筋症、および拡張相肥大型心筋症

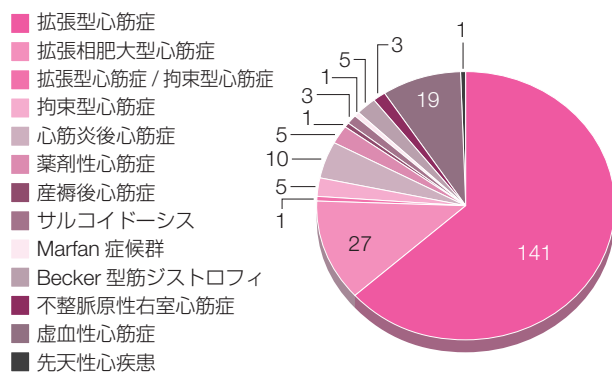
拡張型心筋症は、「左室のびまん性収縮障害と左室拡大を特徴とする症候群であり類似した疾患を除外したものと定義され⁴⁵⁾、2014年現在、日本の成人心臓移植レシピエントにおいてもっとも多い基礎疾患である(図9)¹⁹⁾。拡張型心筋症に類似した疾患は、図10⁴⁵⁾に記載されているものがあげられるが、次の順に鑑別する。第一に、心臓サルコイドーシス、脚気心、Fabry病、そして虚血性心筋症のなかでも残存虚血を有しているもののように、積極的な治療法が存在する疾患を鑑別する。これらの疾患であることが判明した場合は、原則的には積極的治療法を行った後、または積極的治療法が無効であると推測される病態でなければ移植登録をすべきではない。第二に、アミロイドーシス、筋ジストロフィに伴う心筋疾患、ミトコンドリア心筋症のように、全身性疾患を鑑別する。これらの疾患は一部を除き、移植適応とはならない。第三に心筋炎、産褥心筋症、飲酒中止後のアルコール性心筋症、服薬中止後の薬剤誘発性心筋症のように、自然回復にある程度の時間が必要な疾患は、その回復の判断に十分時間をかけることが移植適応決定に必要となる。それ以外の疾患は表3^{44a)}の「III.

表3 心臓移植の適応疾患

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。

- I. 拡張型心筋症、および拡張相の肥大型心筋症
- II. 虚血性心筋疾患
- III. 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）

(日本循環器学会心臓移植委員会^{44a)}より)



拡張型心筋症+虚血性心筋症の1例は拡張型心筋症に含めた

図9 日本における心臓移植レシピエントの原疾患 (2014年12月31日現在) (Nakatani T, et al. 2016¹⁹⁾ より)

その他」に含まれるものと考え、適応を検討することとなる。拡張相肥大型心筋症は、以前に心肥大の存在が確認され、現在心拡大、左室収縮能低下を示している症例にて疑うこととなるが、特異的な治療法が存在しない点は拡張型心筋症と同様である。ただし、一般に予後不良と考えられており⁴⁶⁾、早めの心臓移植登録が望ましい。

ii. 虚血性心筋症

冠動脈狭窄が存在しないこと、または存在しても生存心筋が失われていること、その虚血心筋量が小さく、心筋虚血が改善しても予後の改善に至らないことを示す必要がある。

iii. その他

上記以外の疾患として、図9¹⁹⁾のとおり拘束型心筋症、心筋炎後心筋症、サルコイドーシスなどが比較的多く登録されている。筋ジストロフィではBecker型などは移植登録可能であるが、これは、Becker型は心筋障害が先行し、全身の筋障害が移植の妨げにならないと判断されるという理由によるもので、海外でも移植事例が報告されている⁴⁷⁾。すべての疾患において、心臓以外の病態が今後予後を決定しないことを示す必要がある。そのために、必要に応じて専門医のコメントを準備する。

b. 適応評価の実際

適応疾患と考えられた場合、次の3点に留意し適応を決めていく(表4, 表5)^{44a)}。

① 運動耐容能の低下した非可逆性の心機能障害を有すること

心臓移植適応には、重度の心不全症状を呈し、心臓移植以外の治療法が残されていないという条件が必要である。すなわち、ACE阻害薬やβ遮断薬などの薬物療法や、心臓再同期療法、僧帽弁逆流が中等度以上ある症例における

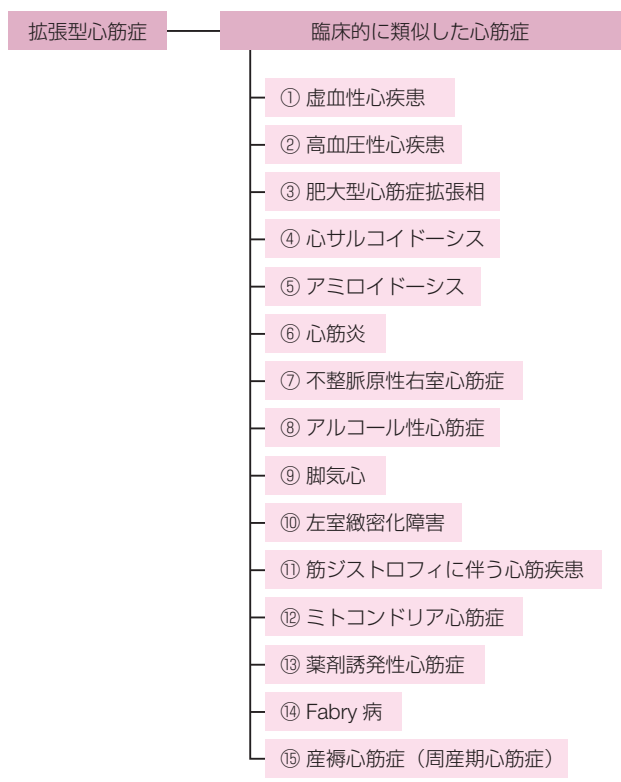


図10 拡張型心筋症の鑑別疾患

(日本循環器学会⁴⁵⁾より)

弁形成もしくは弁置換術、虚血性心筋症における血行再建術などについて、最大限の治療が試みられたのか、十分検討されている必要がある。心不全の重症度についてはニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association; NYHA) の心機能分類 III 度以上であることが条件となっている。また、運動耐容能の評価法である心肺負荷試験 (peak $\dot{V}O_2 < 14 \text{ mL/kg/分}$) が客観的なデータとして重要である⁴⁸⁾。また、可逆性、または移植適応がない疾患の除外が必須であり、そのために心筋生検は行われていなければならない。

② 心臓移植に耐えられる身体的環境にあること

身体的環境については、まず、本人がドナー心を有効に生かしていくために必要なルールを十分理解できる能力を有していることを確認する。少なくとも自分で服薬管理が可能であり、禁酒・禁煙を継続するなどのルールを守れることを確認する。また、肝臓・腎臓の非可逆性機能障害や活動性感染症、薬物依存や悪性腫瘍などの絶対的除外条件、および活動性消化性潰瘍や合併症を伴うインスリン依存性糖尿病、精神疾患などの相対的除外条件が除外されている必要がある。さらに、高度肥満を有さないこと⁴⁹⁾が望まれる。これらはすべて、移植後の成績を良好にするために必要である。酸素負荷や薬物療法を駆使しても肺血管

表 4 心臓移植の適応条件

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. 長期間または繰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 III 度ないし IV 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 65 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

(日本循環器学会心臓移植委員会, ^{44a)} より)

表 5 心臓移植の除外条件

- I. 絶対的除外条件
 - a. 肝臓、腎臓の不可逆的機能障害
 - b. 活動性感染症（サイトメガロウイルス感染症を含む）
 - 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）
 - d. 薬物依存症（アルコール性心筋疾患を含む）
 - e. 悪性腫瘍
 - f. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体陽性
- II. 相対的除外条件
 - a. 腎機能障害、肝機能障害
 - b. 活動性消化性潰瘍
 - c. インスリン依存性糖尿病
 - 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）
 - e. 肺梗塞症の既往、肺血管閉塞病変
 - f. 膠原病などの全身性疾患

(日本循環器学会心臓移植委員会, ^{44a)} より)

抵抗が 6 Wood 単位を超えるものは、心肺同時移植の適応となる。重症心不全は経過中肺血管抵抗の上昇を伴うものが多く、6 Wood 単位を下回っていたとしても高値の場合は酸素負荷試験などで可逆性を確認する⁵⁰⁾。

また、移植後は免疫抑制下におかれるため、悪性腫瘍患者は絶対的除外になる。悪性腫瘍の既往患者については、完全寛解後 5 年が経過し、安全性が確認されれば除外されない。

③ 心臓移植に耐えられる社会的環境にあるか

わが国においては移植までの待機期間中、カテコラミン依存の長期入院や補助人工心臓（VAD）装着による長期間の待機を余儀なくされるため、患者本人の理解とともに、家族からの十分なサポートを受けられることも非常に重要となる。このため、家族による長期間のサポートが可能かどうかについて、事前に十分な検討が必要となる。経済的には、医療費はすべて医療保険給付にて賄われるが、ネットワークへの登録料、ドナー心の搬送費など医療費以外の

出費があり、事前に十分説明し理解してもらうことが必要である。

以上をチェックリストにまとめて表 6 に記載した。移植適応を考慮したときに、現在どのくらい適応条件を満たしているかを簡便に評価できる。

1.2

適応判定に必要な臨床検査

心臓移植の適応判定に必要な臨床検査は、1) 適応基準を満たすかどうか、2) 除外基準に該当しないか、3) 心臓移植手術、あるいは術後の予後や生活の質（Quality of life; QOL）に支障をきたすような併存疾患や問題点はないか、という点を考えて行われる。

1.2.1

適応判定のために必要な臨床検査（表 7）

心臓移植の適応を考える上でもっとも重要なことは、心不全の原因疾患の正確な診断とその重症度の判定、さらに心臓移植以外の治療により心機能や予後の改善が期待できるかどうかということである。

a. 心不全の原因疾患の正確な診断

現在のところ、日本循環器学会の定める心臓移植の適応疾患は拡張型心筋症および拡張相肥大大型心筋症、虚血性心筋疾患、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）とされている（表 3）^{44a)}。前者に関しては、虚血性心筋疾患、高血圧性心筋症や弁膜症性心疾患、炎症性心筋疾患、代謝性心筋疾患、全身性心筋疾患、神経筋疾患、あるいは過敏性・中毒性心筋疾患や周産期心筋症などのいわゆる特定（二次性）心筋症との鑑別が必要になる^{45, 51)}。具体的には、拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドラインにおいて、拡張型心筋症と臨床的に類似した心筋症候群としてあげられている疾患との鑑別を行う必要がある（図 10）⁴⁵⁾。

i. 病歴あるいは身体診察所見からのアプローチ

病歴あるいは身体所見から、虚血性心筋疾患や高血圧性心筋疾患、弁膜症性心筋疾患、内分泌疾患の既往や、薬剤、アルコールなどの化学物質への暴露あるいは投与や摂取歴、神経筋疾患や膠原病、産褥心筋症などの可能性を考慮する。

ii. 一般的検査

標準 12 誘導心電図や胸部 X 線像、心臓超音波検査などは心不全の診療においては必須の検査である。

ホルター心電図は頻脈誘発性心筋症の検索には有用であるが、むしろ合併不整脈の評価と植込み型除細動器（ICD）や両室ペーシング機能付き除細動器（CRT-D）の適応検討

表 6 心臓移植適応判定のためのチェックリスト

基本項目

- 年齢は 65 歳未満である

① 心臓移植が必要な心機能、心不全状態か

1. 下記のいずれかに該当している

- 長期間入院または繰り返し入院が必要
 現時点で十分な治療を行っても、NYHA III 度より改善しない
 現時点で十分な治療を行っても無効な、致死的重症不整脈を呈する

2. 十分な診断と治療が行われているか

1) 薬物治療

- 心筋保護薬は現在投与可能な最大量が使用されている
 β 遮断薬
 ACE 阻害薬（使用できない場合は ARB）
 ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
 症状を取り除くための最大限の努力がなされている
 利尿薬
 血管拡張薬
 強心薬、ジギタリス
 現在の薬物治療介入手段（経口、静脈内投与）は正しく選択されている
 上記治療にて（ ）ヵ月以上経過を観察しているが十分な改善が認められない

2) 非薬物治療

- 安静、塩分制限、体重コントロールなど生活習慣への介入は十分なされている
 ペースメーカ治療（CRT、ICD など）の適応が考慮されているか、または施行されている
 アブレーション治療の適応が考慮されている、または施行されている
 弁膜・心膜疾患への介入適応が考慮されている、または施行されている
 虚血治療の適応が考慮されている、または施行されている
 他の非薬物治療（酸素療法、持続的気道陽圧法 [CPAP]、リハビリテーション、体外限外濾過法 [ECUM] など）の適応が考慮、または施行されている

3) 基礎疾患への検索

- 治療により可逆的な心疾患は、十分に除外されている
 非虚血性症例には、心筋生検が行われ、正しく評価されている
 移植適応がない心疾患（アミロイドーシス、ある種の筋ジストロフィ症、他臓器に不可逆の障害をきたしている膠原病など）が除外されている

② 心臓移植に耐えられる身体的環境にあるか

- 本人に移植のルールについて十分理解できる能力がある
 薬剤を決められたとおり飲むことができる
 検査を決められたとおり受けることができる
 以前に服薬などのコンプライアンスについて問題を起こしたことがない
 本人が一人で薬剤を管理・服用できる
 精神神経疾患が認められない
 肝機能障害は心不全が原因で、かつ可逆的である
 腎機能障害は心不全が原因で、かつ可逆的である

(次ページに続く)

- 肺血管抵抗は 6 Wood 単位未満
- 活動性の感染症がない（感染による炎症の場合 C 反応性蛋白 [CRP] の目安はおおよそ 2.0 mg/dL 以下）
- 肝炎ウイルス陰性（過去の感染既往は除く）
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陰性
- アルコールを含む薬物依存症がない
- 悪性腫瘍の存在が除外されている
 - 全身単純 CT にて腫瘍を疑わせる所見がない（可能であれば造影）
 - 腹部超音波検査にて腫瘍を疑わせる所見がない
 - 便潜血陰性（陽性の場合には基本的には内視鏡検査に異常がない）
 - 尿潜血陰性（陽性の場合には基本的には膀胱鏡など画像検査に異常がない）
 - 婦人科的検査陰性
- 糖尿病がコントロールされている
 - おおよそ HbA1c（NGSP）7% 前後にコントロールされている
 - 進行した網膜症、腎症、神経症が存在しない
- 呼吸機能はスパイロメトリー、CT にて評価され、大きな問題がない
- 他の全身疾患（膠原病、ミトコンドリア脳筋症、全身性サルコイドーシスなど）が併発していない
- 禁酒、禁煙を維持できる（必要に応じて宣言書を用意）
- 肥満（BMI \geq 25）がない

③ 心臓移植に耐えられる社会的環境にあるか

- 最低 1 名（できれば 2 名以上）の、成人の肉親・配偶者がサポートする意思がある
- 家族は移植について理解している
- 経済的にサポートできる環境にある
 - 本人は現在仕事に就いている、または、以前は就いていた
 - 本人は移植後、就労の意欲がある
 - 家族は経済的に十分サポートできる

に有用である。

加算平均心電図での遅延電位（late potential）の陽性所見、T 波交互脈（T-wave alternans; TWA）などは、非虚血性心筋症の場合には予後や不整脈による心臓突然死の予測因子としては必ずしも有用ではないが、参考所見にはなりえる^{52,53)}。

血液生化学検査や免疫学的検査では、心臓サルコイドーシスにおけるリゾチームや ACE 活性、可溶性 IL-2 受容体⁵⁴⁾、心アミロイドーシスにおける血清 M 蛋白や尿中 Bence-Jones 蛋白⁵⁵⁾、Fabry 病における α ガラクトシダーゼ活性などは診断の有力な手がかりとなる。

iii. 冠動脈病変の評価

冠動脈造影や冠動脈 CT などによる冠動脈の評価は、虚血性を疑う場合、あるいはその除外のために必要である。ただし、冠動脈 CT による評価は、陰性的中率はきわめて高いものの陽性的中率はやや劣ることから、評価にあたっては注意が必要である。さらに心筋生存能や残存虚血の

有無、その範囲の評価のためには、心筋シンチグラフィや¹⁸F-FDG PET、心臓 MRI 遅延造影像などでの評価が有用であり、血行再建術の適応や有用性⁵⁶⁾について検討を行う。また、冠危険因子が少ない患者や心血管系イベントを繰り返すような患者においては、血栓性素因や血管炎などの動脈硬化以外の原因疾患の検索が必要である。

iv. 心臓 MRI

心臓 MRI は、先天性心疾患などの解剖学的異常の検索や評価にとどまらず、その高い時間分解能と空間分解能から、シネ MRI による左室・右室の壁運動や容積・心機能の評価、T2 強調画像や遅延造影像の分布のパターンやその範囲による心不全の原因の推定、不整脈による突然死の危険性、予後の推定に有用である。とくに遅延造影像は虚血性心筋症と非虚血性心筋症の鑑別にとどまらず、心臓サルコイドーシス、心アミロイドーシス、さらには不整脈原性右室心筋症などでは比較的特徴的な所見が得られる⁵⁷⁻⁵⁹⁾。

表7 心臓移植の適応判定に必要な臨床検査

	移植適応申請時	適応取得後の定期フォローの必要性	解釈 / 移植申請にあたって考慮すべき事項
免疫学的適合性			
血液型	○		
ヒト白血球抗原 (HLA)	○		
抗 HLA 抗体 (パネル試験) (PRA)	○	△	10% 以上の場合や輸血施行後は定期的な評価が必要
心機能・身体機能評価 / 心不全の原因検索			
12 誘導心電図検査	○	○	ペースメーカー植込み術後の症例では、移植申請時にペーシング off 時もしくはペーシング前の 12 誘導心電図記録も必要
ホルター心電図検査	○	○	
心臓超音波検査	○	○	移植申請時には経時的な所見の変化の記載が必要
心肺運動負荷試験 (CPX)	○	△	peak $\dot{V}O_2 < 14$ mL/kg/分, %peak $\dot{V}O_2 < 50\%$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope > 35 などが予後不良の所見 CPX 施行困難時は 6 分間歩行距離 < 300 m も参考にする
右心カテーテル検査	○	△	PVR ≥ 6 Wood 単位で非可逆性の場合には心臓移植適応禁忌
冠動脈造影検査・左室造影検査	○		冠動脈造影は冠動脈 CT で代用できることもある
心筋生検	○		明らかな虚血性心筋症を除いて必須
心臓 MRI 検査 (遅延造影による評価を含む)	△		虚血性心筋症と非虚血性心筋症の鑑別, 虚血性心筋症における心筋生存能評価に有用
核医学検査 (^{201}Tl , ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -tetrofosmin, ^{99m}Tc -RBC 心プールなど)	○		移植申請時に未実施の場合には理由の記載が必要
^{18}F -FDG PET 検査	△		虚血性心筋症における心筋生存能評価, 心筋炎や心臓サルコイドーシスの診断に有用
一部の二次性心筋症の診断に有用な血液マーカー	○		リゾチーム, ACE 活性, 可溶性 IL-2 受容体, 血清 M 蛋白, α -ガラクトシダーゼ活性など
他臓器評価			
一般血液・生化学検査	○	○	血算, 白血球分画, 総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, 乳酸脱水素酵素, アルカリホスファターゼ, γ -GTP, CPK, 総コレステロール, HDL-C, LDL-C, トリグリセリド, CRP, クレアチニン, クレアチニン・クリアランス, 空腹時血糖値, HbA1c, BNP または NT-proBNP, ノルアドレナリン, ACE
PT-INR (ワルファリン内服中の場合)	○	○	
尿検査	○	○	尿蛋白, 糖, ケトン体, 潜血, 微量アルブミン量
eGFR	○	○	< 40 mL / 分 / 1.73 m ² で不可逆の場合には心臓移植の除外基準に該当
呼吸機能・血液ガス	○	○	VC, %VC, 1 秒量, 1 秒率, アミオダロン投与中の場合には %DLCO も必要
胸部 X 線・胸部 CT (必要に応じて)	○	○	
腹部超音波	○		
頸動脈超音波 (50 歳以上もしくは必要に応じて)	○		
頭部 CT もしくは MRI	○	△	
ABI (50 歳以上もしくは必要に応じて)	○		
便潜血	○	○	
上部・下部消化管内視鏡 (50 歳以上もしくは必要に応じて)	○		血行動態不安定で施行困難の場合には腫瘍マーカーの測定と腹部 CTなどを考慮する
マンモグラフィ (女性で 40 歳以上もしくは必要に応じて)	○	○	

(次ページに続く)

前立腺評価・PSA (男性で50歳以上もしくは必要に応じて)	○	○	
婦人科評価・細胞診(女性)	○	○	
歯科口腔外科的評価	○	○	
眼科評価(糖尿病患者の場合)	○	○	
骨密度(50歳以上もしくは必要に応じて)	○		
精神心理学的評価	○	△	
神経学的評価	○	△	
感染症			
HBs 抗原 / HBs 抗体 / HBc 抗体	○		いずれかが陽性の場合には HBV-DNA 定量が必要
HCV 抗体	○		陽性の場合には RNA 定量が必要
HIV 抗体	○		陽性の場合には禁忌
HTLV-1 抗体	○		
梅毒検査(RPR法/TPHA法)	○		
ツベルクリン反応(PPD)	○		
単純ヘルペスウイルス IgG / IgM	○		
水痘・帯状疱疹ウイルス IgG / IgM	○		
サイトメガロウイルス IgG / IgM	○		
EBウイルス IgG / IgM	○		
トキソプラズマ IgG / IgM	○		

peak $\dot{V}O_2$: 最高酸素摂取量, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$: 二酸化炭素排出量に対する換気当量の傾き

v. 核医学検査

$^{201}\text{Thallium}$ (^{201}Tl) や $^{99\text{m}}\text{Technetium}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) などの核種を用いた心筋血流イメージングは、心筋虚血や心筋生存能の評価にとくに有用であり、その集積パターンは二次性心筋症の補助的診断にも有用である。

また、心電図同期心筋 SPECT では、左室造影や MRI と同様に、心室の壁運動や容積、駆出率といった心機能の評価が可能である。 $^{99\text{m}}\text{Tc-RBC}$ (赤血球) を用いる心プールシンチグラフィでは左室のみならず右室の駆出率の評価が可能である。障害心筋の評価には $^{99\text{m}}\text{Tc-pyrophosphate}$ (ピロリン酸) が比較的良好に用いられ、心筋炎や心臓サルコイドーシス、心アミロイドーシスなどの診断において有用である。交感神経機能の評価に有用とされている $^{123}\text{I-MIBG}$ シンチグラフィは心縦隔比 (H/M) や洗い出し率 (WR) が予後予測に有用であるとされている⁶⁰⁾。

FDG-PET は虚血性心筋症における心筋生存能の評価に有用である。また、心筋炎や心臓サルコイドーシスにおける活動性の炎症を高感度に検出することが可能であると同時に、治療効果判定における有用性も期待されている⁶¹⁾。

vi. 心筋生検

明らかな虚血性心筋症症例を除けば、心臓移植の適応を検討するような重症心不全では心筋生検を行うべきである。心筋炎やアミロイドーシスの確定診断には組織診断が必須であり、検出率は低いものの非乾酪性肉芽腫は心臓サルコイドーシスに特徴的な所見である。

b. 心不全の重症度診断

心臓移植の目的は、重症心不全患者の生命予後の改善および QOL の改善であるため、もっとも重要なことは、移植手術を受けることでもっとも利益を得られる患者を選別することであり、心不全患者で推定される予後と心臓移植手術後に推定される予後との比較が重要になる。心不全患者の予後に相関する因子は数多く報告されているが、そのなかでもっとも重要な項目の一つが患者の運動耐容能である。

i. 心肺運動負荷試験

心不全患者における心肺運動負荷試験 (cardiopulmonary exercise test; CPX) の目的は、運動耐容能測定、心機能の重症度ならびに予後推定、治療効果判定、運動処方や生活指導の指標とすることである。CPX から得られる各指標のなかで、最高酸素摂取量 (peak $\dot{V}O_2$) は心不全患者の重症度と生命予後のもっとも鋭敏な予測因子である。peak $\dot{V}O_2 < 14 \text{ mL/kg/分}$ の症例では生命予後が不良であり⁴⁸⁾、とくに予後が不良である peak $\dot{V}O_2 < 10 \text{ mL/kg/分}$ の患者や、peak $\dot{V}O_2$ が $10 \sim 14 \text{ mL/kg/分}$ で日常生活動作が強く制限される患者は心臓移植の適応と考えられる。患者の努力不足などによる不十分な負荷による peak $\dot{V}O_2$ の信頼性の問題については、負荷時の peak RQ (呼吸商) > 1.10 を達成できている場合には比較的信頼度が高く、わが国での検討でも 1.20 以上を目指して負荷を行った場合に、予後予測においてより高い信頼性が得られたとする報告があ

る⁶²⁾。また、年齢や性別の影響を除外するために、peak $\dot{V}O_2$ の年齢別標準値に対する実測値の割合（予測率、 $\%peak \dot{V}O_2 < 50\%$)⁶³⁾ や、最大負荷まで行わなくとも得られる指標として、二酸化炭素排出量に対する換気当量の傾き ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2 \text{ slope}$) > 35 を閾値として提唱する報告もあり⁶⁴⁾、CPX から得られた指標は総合的に解釈することが重要である。運動耐容能は治療内容や疾患自体の進行によって経時的に変化する可能性があり、登録前や待機期間中も繰り返し行うことが勧められる⁶⁵⁾。

CPX が施行できない症例における身体能力の指標として6分間歩行テストの有用性が報告されており、6分間歩行距離が300 m 未満の症例においては予後不良であることが報告されている^{66,67)}。しかしながら、この値も年齢や性別、あるいは体格などによって大きく左右されることを念頭におく必要がある。

また、小児心疾患患者におけるCPXを含めた運動負荷試験については、成人とは実施方法が異なる点や、得られる心肺指標の解釈に注意が必要である⁶⁸⁾。

ii. 右心カテーテル検査

原則として、右心カテーテル検査は心臓移植適応を検討する全症例で施行しなければならない⁶⁹⁾。その目的は、血行動態の正確な評価と重症度の判定、内科的治療のさらなる介入の余地の検討、肺動脈圧ならびに肺血管抵抗ならびにその可逆性の評価である。肺血管抵抗が非可逆的に6 Wood 単位以上である場合や肺内外圧差（平均肺動脈圧－平均肺動脈楔入圧、transpulmonary pressure gradient; TPG）が15 mmHg 以上の場合には心臓移植術後の右心不全と早期死亡のリスクが高く、心臓移植ではなく心肺同時移植を考慮しなければならない。

iii. 心不全予後スコア

前述のとおり、運動耐容能は心臓移植適応判定の重要な判断材料であるが、実際にはそれ以外の複数の要因を考慮する必要がある。そのため、心不全の予後を予測する心不全予後スコアが複数提唱されており、運動耐容能とあわせて心臓移植適応判断の参考とすることが推奨されている⁷⁰⁾。

Heart Failure Survival Score (HFSS) は peak $\dot{V}O_2$ 、左室駆出率、血清ナトリウム値、平均血圧、安静時心拍数、虚血の有無、QRS 幅、の7項目を用いて、リスクの層別化とそれぞれのリスク群の予後を報告している⁷¹⁾。HFSS は β 遮断薬やアルドステロン拮抗薬、あるいは心臓再同期療法が普及する前に提唱されたものであるが、これらの治療が普及した後も予後予測に有用であることが報告されている^{72,73)}。

Seattle Heart Failure Model (SHFM) は、HFSS の評価項

目のうち安静時心拍数と peak $\dot{V}O_2$ を除いた5項目に加えて、ヘモグロビン値や尿酸値、コレステロール値などの検査データ、さらには β 遮断薬や ACE 阻害薬、植込み型除細動器や心臓再同期療法の有無、利尿薬の投与量なども考慮した上で1年後、2年後、5年後の予後を推定するモデルである⁷⁴⁾。ただし、このモデルでは β 遮断薬、ACE 阻害薬あるいは心臓再同期療法を選択した場合にはすべてこれらの治療のレスポンスとなるとみなした上で予後を推測しており、HFSS との比較では推定される予後がやや良好となる傾向がある。

さらに、最近、30件のコホート研究をもとに、1年後および3年後の予後を予測する Heart Failure Risk Calculator も提唱されている⁷⁵⁾。

これらの心不全予後スコアは peak $\dot{V}O_2$ が 10～14 mL/kg/分の境界域の患者の心臓移植適応検討に有用であるとされているが、わが国での有用性は不明である。

1.2.2

除外基準の検討のために必要な諸検査

a. 他臓器機能

他臓器機能評価のために、一般血液検査（血算、血液像、生化学、凝固、BNP もしくは NT-pro BNP）、尿検査、便潜血、胸部 X 線撮影などは必須である。

i. 腎機能

腎機能障害がある場合にはその可逆性が重要である。心臓移植後は免疫抑制薬であるカルシニューリン阻害薬による腎機能障害の可能性もあることから、術前に十分な評価が必要である。血清クレアチニン値やクレアチニン・クリアランスに加えて eGFR を評価する。腎機能障害を認めた場合には、腹部エコーでの腎サイズの評価や腎動脈の血流評価などを行う。

ii. 肺機能

閉塞性呼吸障害や拘束性呼吸障害を有する患者では心臓移植術後の呼吸器合併症の頻度が高い。1秒量 $< 1.0 L$ あるいは肺活量予測率 $< 50\%$ では予後が不良である。また抗不整脈薬のアミオダロン内服中の症例では肺拡散能の評価も必要である。これらの検査で異常を認める場合には胸部 CT での評価を追加する。また、肺塞栓症の合併が疑われる症例では肺換気－血流シンチグラフィを行う。

iii. 肝機能

肝機能障害を認める場合には腹部エコーや腹部 CT での評価を追加する。肝硬変は心臓移植の除外基準に該当する。胆石症の有無についてもスクリーニングを行う。

b. 併存疾患

i. 悪性腫瘍

すべての症例において便潜血と腹部超音波検査のスク

リーニングを行う。若年者で便潜血が陰性の場合を除いて、可能な限り上部消化管および下部消化管内視鏡検査を実施する。血行動態が不安定で検査が困難な場合には腫瘍マーカーや腹部 CT を参考にする。また、男性では前立腺癌、女性では乳癌や婦人科領域の悪性疾患のスクリーニングが推奨される。以前に悪性腫瘍の病歴がある症例では、専門医の診察のもと、再発や遠隔転移について十分に検索する。

ii. 糖尿病

糖尿病のコントロール状態、インスリン分泌能や抵抗性についての評価を行う。大血管障害のほか、糖尿病性網膜症、腎症、神経症の評価を行う。

iii. 末梢血管疾患

動脈硬化の危険因子を有する症例では足関節上腕血圧比 (ABI) の測定や頸部血管エコーなどを行う。

iv. 骨粗鬆症

ステロイドの投与歴がある場合や閉経後の女性では骨塩定量などによる骨粗鬆症のスクリーニングを行う。

v. 精神神経学的疾患

移植後の長期にわたる薬剤管理の必要性や、ドナーの付託に応えられるレシピエントであるべきとの考えから、精神神経学的に問題の有無を評価する必要がある。海外でも、認知行動障害のある患者に対する移植適応には慎重であるべきとの提言もあり、わが国でも相対的除外項目に該当する。しかし、心不全に伴い抑うつ傾向をきたすことも多く、適否の評価は精神神経科医師の専門的な意見が必要と考えられ、現在の心臓移植適応検討においては、原則として精神科医の評価ならびにその意見書を添付することが求められている。

vi. 歯科口腔外科的疾患

移植周術期ならびに移植後の免疫抑制薬投与の管理の観点から、歯科口腔外科的な評価を行い、処置の必要な齲歯などについては術前に処置を行う。

c. 感染症

i. ヒト免疫不全ウイルス

ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus; HIV) 抗体陽性者は、現時点では心臓移植の絶対禁忌であり、HIV 抗体のスクリーニングが必要である。

ii. 日和見感染

心臓移植後の免疫抑制療法下ではウイルスや原虫、あるいは真菌などの日和見感染症は大きな問題になりやすい。あらかじめ単純ヘルペスウイルス (HSV) やサイトメガロウイルス (CMV)、エプスタイン・バー (EB) ウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)、トキソプラズマの IgG、IgM 抗体を測定しておく。

iii. 結核

結核のスクリーニングのために、ツベルクリン皮内反応検査や、必要に応じてクオンティフェロンの測定を行う。

iv. 肝炎ウイルス

近年、B 型肝炎ウイルス (HBV) や C 型肝炎ウイルス (HCV) の、移植後の免疫抑制状態における再活性化が注目されている^{76,77)}。

HBV については、HBs 抗原陰性症例の一部に、免疫抑制状態下での HBV の再活性化による肝炎の発症と劇症化の報告があることから注意が必要である。HBs 抗原、HBs 抗体に加えて HBc 抗体の測定も行うべきであり、これらのいずれかが陽性の HBV のキャリアや既感染者では HBV-DNA 定量を行い、専門医に相談のうえ核酸アナログの投与の適応やモニタリングについて検討する必要がある。

HCV 抗体陽性の場合には、HCV 感染が持続しているか、キャリアか、感染既往者かを区別するために HCV-RNA の測定を行う必要がある。HCV-RNA 定性・定量検査法としては、現在はリアルタイム RT-PCR 法である TaqMan[®] PCR 法とアキュジーン[®] m-HCV 法がほかの方法にくらべて高感度かつ広域の測定が可能であり、推奨される。

d. 心臓移植後のリスク評価に関する検査

心臓移植適応を検討する上では、心臓移植後のリスクをあらかじめ評価しておくことも大切である。下記の 2 項目が移植適応検討申請に必要な項目としてリストアップされているが、いずれも、心臓移植術前については健康保険適用外となっているため、実施時期・方法については心臓移植実施施設と相談することが好ましい。

i. ヒト白血球抗原 (HLA)

心臓移植後の拒絶反応はヒト白血球抗原 (HLA) の相性がよければ起こりにくく、移植後の免疫抑制薬の投与量も少なくすむとされているが、HLA 型の一致は心臓移植では選択基準にはされていない⁷⁸⁾。しかし、上記のリスク評価の観点から、あらかじめ測定することが求められる。臓器移植で重要なのは、HLA-A、HLA-B、HLA-DR の 3 種類であり、最低限この 3 種は測定する。

ii. Panel-reactive antibody (PRA: 抗 HLA 抗体)

輸血、妊娠などより、さまざまな HLA 抗原に感作され抗体を保持している可能性があり、PRA 高値の患者は移植後の死亡率、拒絶反応、移植心冠動脈病変のみならず、移植前の死亡率が高まるのが危惧される⁷⁹⁾。

1.3

レシピエントの選択

レシピエントの選択は、厚生労働省で定められた各臓器のレシピエント選択基準に則って行われる。心臓移植レシ

ピエント選択基準は1997年10月に臓器の移植に関する法律が施行されたときに定められ、数回の改正を経て、2015年12月15日に最終改正された(表8)^{79a)}。

まずは、適合条件として、ABO式血液型の一致(identical)と適合(compatible)が対象となり、適合よりも一致が優先されることになっている。

また、体重差(ドナー/レシピエント)は-20%~+30%が望ましいとされているが、実際の選択ではその範囲外は除外されず、事例ごとの判断となる。成人においては、20%体格の小さな女性から大きな男性への移植は早期のグラフト不全の危険因子とされている⁸⁰⁾。一方で小児の場合は、体重差が大きくても個別事例での判断となり、ドナー心が大きいと閉胸までの日数やICU滞在日数が長くなる傾向はあるものの生存率には影響がないとされている⁸¹⁾。

さらに、あらかじめ採血し凍結保存した移植希望者の血清とドナーのT細胞リンパ球を用いて、移植検査センターでリンパ球直接交差試験(ダイレクト・クロスマッチテスト)を実施し、陽性の場合、移植候補の対象から除外する。なお、直近4週間以内の輸血などがある場合は、改めて新鮮血によるリンパ球直接交差試験を実施する必要がある。抗HLA抗体パネル試験(PRA)陰性である場合は、リンパ球直接交差試験を省略できることとなっているが、現実的には全例において省略せずリンパ球直接交差試験を実施している。

虚血許容時間は4時間以内が望ましいとされているため、提供施設から移植施設までの搬送に許される時間は2~3時間を目標として搬送手段が手配される(II章5.3脳死下臓器提供の流れ[p.13]参照)。

レシピエントの医学的緊急度は三つにわけられ、Status 1は、VADを装着した状態、もしくは大動脈内バルーンポンピング(IABP)、経皮的人工心肺補助(PCPS)、動静脈バイパス(VAB)を装着した状態、もしくは人工呼吸管理下の状態、もしくはICU、冠動脈疾患集中治療室(CCU)などの重症室でかつ強心薬の持続投与を受けている状態であり、それ以外の状態であるStatus 2より優先される。18歳未満の登録者においては、強心薬の持続投与を受けているものの、重症室に収容されていない場合でもStatus 1として登録される(ただし、この状態で18歳を迎えるとStatus 2となる)。なお、Status 3は、Status 1や2の登録者が感染症などの除外条件によって一時的にリストから外れた状態であり、除外条件が解消されれば元のStatusに戻る。

年齢については、18歳未満のドナーからの心臓は登録時18歳未満の希望者に優先提供される。これまでのわが国における18歳未満のドナー15例中、心臓移植は11例において行われ、全例が登録時18歳未満のレシピエントであっ

た(2016年4月末現在)。また、18歳以上のドナーからの心臓提供は、登録時60歳未満の希望者が優先される。

医学的緊急度、年齢条件、血液型条件が同一の場合は、Status 1の登録者はStatus 1の待機期間、Status 2の登録者は登録日からの延べ日数が長い順となる。

1.4

待機中の薬物治療

1.4.1

移植登録後の薬物治療^{82, 83)}

レシピエント登録には原則としてACE阻害薬(忍容性が低い場合に限りARBでも可)、β遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の投与実績が必須であるので、これらの薬剤が引き続き投与される。ループ利尿薬もほぼ全例で投与される。わが国においては経口強心薬(ピモベンダン)が併用されることもある⁸²⁾。これらの治療はきわめて血行動態が悪化している場合以外は中止しない(米国心臓病学会財団[ACCF]/米国心臓協会[AHA]ガイドライン・クラスI⁸³⁾、エビデンスレベルB^{84, 85)}。心不全増悪や腎機能低下に伴い、レニン-アンジオテンシン(RA)系阻害薬やβ遮断薬を減量したり、経口強心薬や利尿薬を増量したりすることもある。Status 2で登録された場合にはこのような薬物治療を継続するが、非代償性心不全に陥った際には、入院のうえ静注強心薬を投与することが多い。

さらに静注強心薬から離脱困難な場合、Status 1となる。静注強心薬にはドブタミン、ドパミン、ノルアドレナリン、ホスホジエステラーゼ(PDE)3阻害薬(ミルリノン、オルプリノン)などがあるが、ドブタミンまたはPDE3阻害薬を単独使用または併用することが多い。なお、ドブタミンを使用する際にも通常はβ遮断薬は中止しない。用量としてはドブタミンならおおむね3μg/kg/分程度、PDE3阻害薬ならおおむね0.2μg/kg/分程度までが安定的に管理可能な上限(Intagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support [INTERMACS] profile 3⁸⁶⁾)と考えられ、それ以上の増量が必要な場合、またはその他の静注強心薬が必要となった場合は安定的でない状態(INTERMACS profile 2)⁸⁶⁾へ移行しつつあると考えてよい。

2013 ACCF/AHAガイドライン⁸³⁾において、ステージD(AHA/ACC Stage分類)患者の治療オプションとして静注強心薬の持続点滴があげられており、収縮不全型心不全(heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF)においてVADまたは移植へのブリッジとしての使用はクラスIIa⁸³⁾(エビデンスレベルB^{87, 88)})とされている。しかし、bridge to transplant患者におけるStatus 1(INTERMACS profile 2または3)の1年間のVAD非植込み生存率は

表 8 心臓移植希望者（レシピエント）選択基準

心臓移植希望者（レシピエント）選択基準	
1. 適合条件	<p>(1) ABO 式血液型 ABO 式血液型の一致 (identical) 及び適合 (compatible) の待機者を候補者とする。</p> <p>(2) 体重 (サイズ) 体重差は - 20% ~ 30% であることが望ましい。 ただし、移植希望者 (レシピエント) が小児である場合は、この限りではない。</p> <p>(3) 前感作抗体 リンパ球直接交差試験 (ダイレクト・クロスマッチテスト) を実施し、抗 T 細胞抗体が陰性であることを確認する。 パネルテストが陰性の場合、リンパ球直接交差試験 (ダイレクト・クロスマッチテスト) は省略することができる。</p> <p>(4) CMV 抗体 CMV 抗体陰性の移植希望者 (レシピエント) に対しては、CMV 抗体陰性の臓器提供者 (ドナー) が望ましい。</p> <p>(5) HLA 型 当面、選択基準にしないが、必ず検査し、登録する。</p> <p>(6) 虚血許容時間 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が望ましい。</p>
2. 優先順位	<p>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には、第一に (1) が優先され、それ以降の優先順位は、(2) から (5) までを勘案して決定する (3. の具体的選択方法を参照)。</p> <p>(1) 親族 臓器の移植に関する法律第 6 条の 2 の規定に基づき、親族に対し臓器を優先的に提供する意思が表示されていた場合には、当該親族を優先する。</p> <p>(2) 治療等の状況による優先度 定義：Status 1：次の (ア) から (エ) までのいずれか 1 つ以上に該当する状態 (ア) 補助人工心臓を装着中の状態 (イ) 大動脈内バルーンポンピング (IABP)、経皮的心肺補助装置 (PCPS) 又は動静脈バイパス (VAB) を装着中の状態 (ウ) 人工呼吸管理を受けている状態 (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を受けている状態 * カテコラミン等の強心薬にはフォスフォディエステラーゼ阻害薬なども含まれる * ただし、18 歳未満に限り、重症室に収容されていない場合であって、カテコラミン等の強心薬の持続的な点滴投与を受けている状態も含まれる (この状態で待機中に 18 歳以上となったときには、(ア) から (ウ) までのいずれかに該当しない限り、Status 2 とする) 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 Status 1, Status 2 の順に優先する。 また、Status 3 への変更が登録された時点で、選択対象から外れる。除外条件がなくなり、Status 1 又は Status 2 へ再登録された時点から、移植希望者 (レシピエント) として選択対象となる。</p>
(3) 年齢	<p>臓器提供者 (ドナー) の年齢及び移植希望者 (レシピエント) の (公社) 日本臓器移植ネットワークに移植希望者 (レシピエント) の登録を行った時点における年齢に応じ、3. の具体的選択方法に示す区分に従い優先順位を定める。</p>

(次ページに続く)

(4) ABO 式血液型

ABO 式血液型の一致 (identical) する者を適合 (compatible) する者より優先する。

(5) 待機期間

以上の条件が全て同一の移植希望者 (レシピエント) が複数存在する場合は、待機期間の長い者を優先する。

○ Status 1 の移植希望者 (レシピエント) 間では、待機期間は Status 1 の延べ日数とする。

(注) 移植希望者 (レシピエント) の登録時に 18 歳未満で、Status 1 の (工) に該当していた患者が、その後 18 歳以上となり、重症室に収容されていないため Status 2 とされたが、再度、Status 1 の状態となったときは、18 歳未満で Status 1 に該当していた期間も Status 1 の延べ日数に含まれる。

○ Status 2 の移植希望者 (レシピエント) 間では、待機期間は登録日からの延べ日数とする。

3. 具体的選択方法

(1) 臓器提供者 (ドナー) が 18 歳以上の場合

順位*	治療等の状況による優先度	年齢	ABO 式血液型
1	Status 1	60 歳未満	一致
2			適合
3		60 歳以上	一致
4			適合
5	Status 2	60 歳未満	一致
6			適合
7		60 歳以上	一致
8			適合

* 同順位内に複数名の移植希望者 (レシピエント) が存在する場合には待機期間の長い者を優先する。

(2) 臓器提供者 (ドナー) が 18 歳未満の場合

順位*	治療等の状況による優先度	年齢	ABO 式血液型
1	Status 1	18 歳未満	一致
2			適合
3	Status 2		一致
4			適合
5	Status 1	18 歳以上 60 歳未満	一致
6			適合
7		60 歳以上	一致
8			適合
9	Status 2	18 歳以上 60 歳未満	一致
10			適合
11		60 歳以上	一致
12			適合

* 同順位内に複数名の移植希望者 (レシピエント) が存在する場合には待機期間の長い者を優先する。

4. その他

将来、Status 1 の移植希望者 (レシピエント) が増加すると、O 型の臓器提供者 (ドナー) からの臓器が順位 2 の移植希望者 (レシピエント) に配分され、Status 2 の移植希望者 (レシピエント) に配分されない事態が生じることが予想される。このことを含め、今後、新たな医学的知見などを踏まえ、優先順位の評価やブロック制の導入などについて、適宜選択基準の見直しをすることとする。

また、Status 2 の 18 歳未満の移植希望者 (レシピエント) に対する心臓移植の優先順位については、改正選択基準の施行後の移植実績の評価等を踏まえて適宜見直しを行うこととする。

(厚生労働省、^{79a)} より)

15%というデータがある⁸⁹⁾。REMATCH 試験において静注強心薬依存のサブグループ⁹⁰⁾の1年生存率が24%であったことから、静注強心薬のみでの長期生存は期待したい。有効性は確立されていないが、拘束型心筋症の待機における肺高血圧に対し、PDE3 阻害薬と nesiritide の持続静注を施行して移植へのブリッジに成功した例も報告されている⁹¹⁾。

重症心不全患者における心室不整脈の治療においてはICDが第一選択であるが、作動回数の減少を目的にアミオダロンを使用することがある（日本循環器学会、慢性心不全治療ガイドライン [2010年版]・クラスIIa, エビデンスレベルB)⁸²⁾。

低心拍出量はバソプレシンの分泌刺激となり、重症心不全症例においては低ナトリウム血症をしばしば合併する⁹²⁾。左心補助装置 (LVAD) 植込み術後、心拍出量の改善により血漿バソプレシン濃度は低下するため、血清ナトリウム濃度が急激に上昇することがあり、浸透圧性脱髄症候群も危惧される。バソプレシン受容体拮抗薬であるトルバプタンを術前に使用することにより、うっ血をコントロールしながら低ナトリウム血症も改善できる可能性がある⁹³⁾ (EVEREST 試験⁹⁴⁾)。また、トルバプタンはEVEREST 試験で血清ナトリウム濃度 < 130 mEq/L のサブグループにおいて心血管イベントを低下させたことが報告されており⁹⁵⁾、2013 ACCF/AHA ガイドラインでは、低ナトリウム血症を合併したうっ血性心不全に対する推奨度はクラスIIb, エビデンスレベルBとされている⁸³⁾。

左心不全による out of proportion 肺高血圧症に対する治療として、これまで長期使用の観点で確立されたものはないが、移植までのブリッジ期間にPDE5 阻害薬 (シルデナフィル) が使用されることもある⁹⁷⁾。

1.4.2

補助人工心臓 (VAD) 術後の薬物治療^{98,99)}

VAD 周術期については開心術後の管理に準ずる。LVAD 術後はワルファリン (国際心臓移植学会 [ISHLT] ガイドライン [以下同]・クラスI, エビデンスレベルB^{98,100)}) と低用量アスピリン (クラスI, エビデンスレベルC) を中心に抗凝固療法と抗血小板療法を施行する。INR のターゲットはデバイスによって設定が異なる。体外設置型拍動流VADのように血栓形成傾向の強いデバイスでは、さらにジピリダモールを併用することも多い⁹⁹⁾。

術直後から右心不全を伴う症例があるが、LVADの血液充満が不良であることが特徴である。右心不全の治療は静注強心薬 (ドブタミン, PDE3 阻害薬) と一酸化窒素 (NO) 吸入¹⁰¹⁾ を中心とするが (クラスI, エビデンスレベルC)⁹⁸⁾、ときにPDE5 阻害薬¹⁰¹⁾ (シルデナフィル) が使用されるこ

ともある (クラスIIb, エビデンスレベルC)⁹⁸⁾。

LVADの後負荷増大 (すなわち体血圧上昇) は循環効率の低下を招くため、連続流LVADでは平均体血圧を80 mmHg以下に保つべく、ACE阻害薬, ARB, β 遮断薬, アルドステロン拮抗薬の組合わせで適切に対処する (クラスI, エビデンスレベルC)⁹⁸⁾。

LVAD術後に血行動態が改善しても心室不整脈が生じることがある。時としてLVADの脱血管による物理的刺激が原因の場合もあるが、内因性の場合もある。持続性心室頻拍や心室細動により血行動態が破綻している場合、原則として電気的除細動が第一選択であるが (クラスI, エビデンスレベルC)⁹⁸⁾、 β 遮断薬やアミオダロンにより予防効果を狙うこともある (クラスIIa, エビデンスレベルC)⁹⁸⁾。

LVAD術後に心機能が回復する症例があり、bridge to recoveryとよばれている¹⁰²⁾。この間、薬物療法としては β 遮断薬を高用量投与することや¹⁰³⁾、 β_1 選択的遮断薬と β_2 作用薬を併用することの有用性が報告されている¹⁰²⁾。しかし、recoveryに向け確立されたプロトコールはいまだ存在しない。

LVAD術前にout of proportionの肺高血圧症を合併していた症例の多くは、LVAD装着により肺血管抵抗が低下する¹⁰⁴⁾。しかし、LVADによる血行動態改善のみでは肺血管抵抗の低下が十分に得られない症例もあり、それに対してはエンドセリン受容体拮抗薬の追加投与が有効である可能性が報告されている¹⁰⁵⁾。

1.5

待機中の非薬物療法

1.5.1

補助人工心臓 (VAD)

さまざまな内科的治療に抵抗性の重症心不全に対し、心臓移植までの期間、機械的に循環を補助する目的でVADを用いる。

a. 人工心臓の種類

i. 体外設置型VAD

左室または左心房より脱血し、上行大動脈へ送血する送脱血管が皮膚を貫通し体外のポンプに接続される左心補助装置 (LVAD) で、空気駆動型のニプロVADが代表的な装置である。右室または右心房より脱血し、肺動脈へ送血する右心補助人工心臓 (RVAD) として用いることもできる。ほかに同様の空気駆動型装置としてAB5000™とEXCOR® Pediatric (小児用) がある。欧米ではCentriMag®などの遠心ポンプも短中期型のVADとして用いられている。

ii. 植込み型 LVAD

ポンプ本体を体内に埋設するもので、現在わが国で保険償還されているものは連続流型で、遠心ポンプである EVAHEART[®] 106), DuraHeart[®] 107), 軸流ポンプである HeartMate II[®] 108), Jarvik2000[®] 109) の4機種がある。遠心ポンプの HVAD[®] 110) は2016年12月現在治験中である。

b. 適応基準（施設基準，実施医基準を含む）

VADの装着適応は国際的に INTERMACS Profile 1～7で規定されている^{86, 111, 112)}。わが国でもそれに準じて Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (J-MACS) レベル1～7が定められており、レベル1は体外設置型VADの適応、レベル2～3が主として植込み型LVADの適応とされている（表9）^{111, 112a)}。わが国では現在、植込み型VADは心臓移植までのブリッジ使用としてのみ認められているが、欧米では心臓移植を前提としない長期在宅治療（destination therapy; DT）としても広く用いられており¹¹³⁾、わが国でもDTへの適応拡大が検討されている。植込み型VADの実施基準、施設基準、実施医基準についての詳細は、重症心不全に対する植込み型補助人工心臓治療ガイドライン⁹⁹⁾を参照されたい。心臓移植待機中にINTERMACS Profile 2となった症例について、緊急避難的に植込みを行うための例外規定（事後検証）が定められている（図11）。

c. 植込み手術

植込み型VADの手術は胸骨正中切開にてアプローチし、左室心尖部より脱血管を挿入し、送血用の人工血管は上行大動脈に吻合するのが一般的である（Jarvik 2000[®]では左開胸で下行大動脈に送血する場合もある）。植込み型LVADではデバイスの大きさに応じたポンプポケットを左季肋部に作成する。駆動ケーブルは腹壁を貫通させて外部の駆動装置に接続する。脱血管の吸入口が僧帽弁口へ向くよう固定し、送血管の屈曲がないことを確認する。デバイス内の空気を充分脱気した後、体外循環を離脱しLVADを駆動する。離脱にあたっては右室補助のためカテコラミ

ン、血管拡張薬、PDE3阻害薬を適宜投与し、必要に応じて肺血管抵抗を下げるためNO吸入を併用する。経食道心エコーによって左室内腔サイズを確認し、循環血液量とポンプ回転数の調整を行う。十分な左室補助を行い、カテコラミン、NOなどを併用してもなお右心不全が強くと、中心静脈圧（CVP）> 18 mmHgの場合には右心補助装置（RVAD）を考慮する。

d. 主要な有害事象とその対策

i. 装置の不具合

脱血管の位置不良による脱血障害、血液ポンプ停止（ポンプ本体の異常、駆動装置の故障、ドライブラインの断裂など）、送血管の屈曲などがある。送脱血管の修正や装置不具合部分の交換にて対処する。重度のポンプ血栓症はポンプ交換を要する¹¹⁵⁾。

ii. 主要な感染

ドライブライン感染、ポンプポケット感染、敗血症、縦隔洞炎などがある。とくにドライブライン感染は頻度が高

基本原則は、従来どおり、日本循環器学会心臓移植適応検討小委員会に対して申請を行い、心臓移植の適応判定を受け、「適応」となったものに対して、VAD植込みを行う。

ただし、INTERMACS Profile 2の状態になった場合は、救命のために日本循環器学会の適応承認を待たずに、VAD植込みを優先し、事後1ヵ月以内に日本循環器学会の事後検証小委員会に書面（事後検証用レシピエントデータシート）で報告する。

※なお、心臓移植適応評価申請書は、VAD植込み実施以前に提出されなければならない

植込み型 VAD 事後検証申請 WEB システム

2014年4月1日 運用開始

（移植適応申請に類似したWEBシステムで報告する）

図11 植込み型左心補助装置（LVAD）植込みの際の注意事項

表9 INTERMACS/J-MACSにおける心不全重症度のプロファイル分類

レベル	INTERMACS	J-MACS	VAD 適応決定までの猶予
1	critical cardiogenic shock	重度の心原性ショック	数時間
2	progressive decline	進行性の衰弱	数日
3	stable but inotrope dependent	安定した強心薬依存	数週
4	resting symptoms	安静時症状	数ヵ月
5	exertion intolerant	運動不耐容	
6	exertion limited	軽労作可能状態	
7	advanced NYHA III	安定状態	

（INTERMACS. ¹¹¹⁾，医薬品医療機器総合機構. ^{112a)} より）

く¹¹⁶⁾、皮膚貫通部のケーブルの固定や消毒処置などの清潔管理が重要である。ポケット感染、縦隔洞炎、敗血症は予後不良なので早期の適切な対処・治療が重要である。

iii. 神経機能障害（脳梗塞、脳出血）¹¹⁶⁾

予後を左右する合併症であり、予防と早期治療が重要である。脱血管周囲の血栓形成を防ぐため左室容積の過度な縮小に注意し、ワルファリン、抗血小板薬などを用い適切な抗凝固療法に努める。推奨されるPT-INRはデバイスによって若干異なる。何らかの神経学的な異常が認められた場合には頭部CTを行い、出血性病変の場合には抗凝固療法の中絶や凝固因子の補充を検討する。

iv. 大量出血

周術期には、術前からの抗凝固療法、血小板や凝固因子の消費、肝機能障害などにより出血傾向にある場合が多く、外科的止血とともに、適宜、凝固因子、血液製剤の補充を行う。術後急性期には心臓超音波やCTを用いて心タンポナーデを見逃さないようにする。連続流ポンプ特有の von Willebrand 因子の障害や¹¹⁷⁾、消化管粘膜における動静脈瘻の形成などによる消化管出血も報告されている¹¹⁸⁾。

v. 心不全

LVAD 機能不全による左心不全と、自己右心不全によるものとがある。左心不全の場合にはLVAD 機能低下の原因を特定して対処し、右心不全の場合には心タンポナーデがないかを確認する。タンポナーデがあればただちに開胸ドレナージを行う。そうでなければ、強心薬やPDE3 阻害薬の投与、NO 吸入を行う。それでも効果が認められない場合にはRVAD 導入を考慮する。

vi. 溶血

溶血は乳酸脱水素酵素 (LDH) や遊離ヘモグロビンの上昇、貧血の進行によって診断される。デバイス血栓症や血栓弁、送脱血管の屈曲などが原因となる¹¹⁹⁾。重度な溶血の場合にはポンプ交換や送脱血管の屈曲解除などを要する。

vii. 大動脈弁逆流

拍動流ポンプと比較すると連続流ポンプにおいて遠隔期発生頻度が高く¹²⁰⁾、とくに自己大動脈弁の開放がなく閉鎖位に固定されている症例で多いことが報告されている。残存自己心機能によるが、大動脈弁をときどき開放するように補助流量を低めに設定する方法や、送血の血流が直接大動脈弁側ではなく大動脈弓へ向くように人工血管を吻合する方法などが予防法として提唱されている。中等度以上の逆流を呈した場合には外科的介入を検討する。

viii. その他

心筋梗塞、不整脈、血栓塞栓症、腎機能障害、肝機能障害、呼吸不全、精神障害、創傷離開、消化管穿孔、栄養

障害などが合併症として報告されている。

e. 在宅管理

植込み型 VAD の最大の利点は、退院・在宅治療へ移行できることである。植込み型 VAD は高リスクの生命維持装置であり、これを用いた在宅治療には周到な準備が必要となる。術前に長期安静による筋萎縮・廃用性障害や心臓悪液質が合併しているため、術後は効率のよい心臓リハビリ・トレーニングを行い、自宅復帰に必要な運動耐容能獲得を目指す。また、装置の機器管理、ドライブライン貫通部の自己管理や緊急時の対応などを指導する。介護者についても同様のトレーニングを行う。また、機種に応じた電源コンセント、たとえば 3P 電源コンセント（接地 [アース] 極付きコンセント）や非常用電源などの在宅環境の整備を行う。患者と VAD 管理チームとの連絡体制を構築し、適切なモニタリングを行う。職場復帰・就学復帰を実現するためには、職場や教育機関での緊急時の態勢を整備する。植込み型 VAD 患者については自動車や自転車の運転は禁止とする。

f. 終末期管理

重度な脳障害を含む諸臓器不全などで、治療の継続が困難な終末期に陥った場合は、本人・家族・介護者に対する十分なインフォームドコンセントを行い、多職種チームによる合議の上、VAD の駆動中止を含めた治療方針を決定する^{99, 121)}。

1.5.2

その他

非薬物療法として、急性心不全に対しては大動脈内バルーンポンピング (IABP)、心原性ショックに対しては経皮的な心肺補助 (PCPS) が使用されるが、短期的補助であり、心臓移植待機で使用されることはない。慢性心不全において明確なエビデンスが確立されているものは、植込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator; ICD) と心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy; CRT) である。重症心不全患者では、この両者は CRT-D として同時に施行されることが多い。

a. 植込み型除細動器 (ICD)

心臓移植適応となる重症心不全患者では、致死性心室不整脈による心臓突然死が主要な死因であり、ICD は原因疾患や適応 (一次予防 / 二次予防) に関わらず、不整脈死予防により生命予後を改善するもっとも有効な治療である^{122, 123)}。ICD 植込みの根拠となる臨床試験の多くは海外で行われているが、わが国での ICD 植込みは不整脈の非薬物治療ガイドライン¹²⁴⁾ に準じて行っている。一次予防効果を確した前向き大規模臨床試験では、器質的心疾患を有する患者の心臓突然死の最大のリスク要因は心機能低

下と心不全重症度であることが明らかにされている。一次予防としての ICD の適応は、左室駆出率 35% 以下の低心機能で十分な薬物治療を行っても NYHA 心機能分類 II 度または III 度の心不全症状を有する場合、または NYHA I 度で非持続性心室頻拍を有し、電気生理検査によって持続性心室頻拍または心室細動が誘発される場合とされている。

VAD を装着された患者では、遠隔期に致死性不整脈を合併することもまれではなく、覚醒下での作動が頻発する場合には、致死性不整脈が生じてもショックデリバリーは起きないように設定することも多い。VAD が正常作動している状態で心室細動が生じても即座に致命的となることはないが、右心機能低下による心拍出低下をきたすことがある。その際には鎮静下で除細動を行い、薬物治療を強化する必要がある。

b. 心臓再同期療法 (CRT)

重症心不全患者では、しばしば心室内伝導障害により心室内・心室間同期不全を合併する。とくに、左脚ブロックは左室全体の同期的収縮障害に伴う左室ポンプ機能低下をきたし、生命予後を悪化させる¹²⁵⁾。CRT により収縮機能改善が期待されることから、心臓移植を考慮する際には、薬物療法に加えて、CRT を含めたデバイス治療を最大限に行っていることが前提となる。CRT 有効性の予知指標として左室駆出率低下と幅広い QRS 波が報告され¹²⁶⁾、多くの臨床試験は、左室駆出率 30～35% 以下で QRS 幅 120～150 ミリ秒以上を対象として実施されている^{125, 127)}。わが国においては、NYHA III 度または IV 度の慢性心不全を呈し、左室駆出率 35% 以下、QRS 幅 120 ミリ秒以上を class I の適応としている¹²⁴⁾。一方で、海外のガイドラインでは QRS 幅が 150 ミリ秒以上ある完全左脚ブロックの症例において有効性が高いことが強調されており¹²⁸⁾、QRS 幅が 120～150 ミリ秒かつ右脚ブロック症例で治療効果が低いことや、echoCRT 試験において QRS 幅 130 ミリ秒未満の患者で CRT-D 群で全死亡がむしろ増加したことも報告されている¹²⁹⁾。Stage D 心不全例における CRT 治療の限界も指摘されており^{130, 131)}、心臓移植を考慮される状況では、CRT の適応については個々の症例で十分に検討する必要がある。

c. 呼吸補助 (CPAP, ASV)

重症心不全患者では、閉塞性睡眠時無呼吸に加えて、チェーン・ストークス呼吸を伴う中枢性無呼吸などの睡眠呼吸障害を高率に認める。心不全患者における持続的気道陽圧法 (continuous positive air pressure; CPAP) は閉塞性無呼吸と心機能を改善することが大規模無作為化試験で確認され¹³²⁾、心血管イベント抑制効果も前向き試験で明ら

かにされていることから、心不全の進展を阻止する効果が期待される¹³³⁾。一方で、CPAP の中枢性無呼吸に対する治療は限定的であり、また過度の陽圧が必ずしも血行動態改善をもたらすとは限らない¹³⁴⁾。二相式気道陽圧呼吸療法 (adaptive servo-ventilator; ASV) は、心不全症例における閉塞性・中枢性無呼吸の改善効果に加えて、心機能を改善、交感神経活性を軽減することが明らかにされている¹³⁵⁾。

d. 補助循環 (IABP, PCPS, 体外設置型 VAD)

わが国における心臓移植適応基準の一つとして、IABP、PCPS、体外設置型 VAD などの補助循環に依存していることがあげられている。VAD を植込まずに心臓移植の待機をする症例の急性増悪の際に、補助循環は有効である。補助循環からの離脱が困難であるが補助中は循環が安定する場合は、長期使用による感染の問題を考慮して、植込み型 VAD による長期補助を早期から検討する必要がある。

e. 心臓リハビリテーション

慢性心不全に対する運動療法が QOL や生命予後を改善することが明らかにされてきたが、VAD が適応とされる重症心不全患者の多くは、治療に伴う長期安静で筋萎縮などの脱調節 (deconditioning) が進行しており、VAD 植込み術後早期からのリハビリテーション導入が望ましい。また自宅復帰後も運動耐容能の維持、改善は重要であり、在宅移行後のリハビリ継続も考慮される¹³⁶⁾。

1.5.3

メディカルスタッフによる待機中の管理

a. 心臓移植待機患者の管理

VAD 装着待機患者が大半を占めるわが国では、VAD 装着患者に対する支援に加えて、待機中の介護者、経済状態、VAD 合併症などの多岐にわたるケアが必要であり、多職種チームの構築が重要である。植込み型 VAD 装着患者では、本人、介護者による VAD 管理が必須であり、綿密な自宅復帰プログラムを実施する必要がある¹⁰⁰⁾。

i. 病棟看護師の役割

病棟看護師は、入院待機中および移植直後の入院中に、患者の自己管理能力を評価し、アドヒアランス向上に努める。とくに、VAD の誤操作、皮膚貫通部の管理不十分、服薬ノン・アドヒアランスが再入院回数を増加させるので、繰り返し指導を行い技術習得に努める。また入院中の自己管理状況について、外来看護師やレシピエント移植コーディネーター (RTC) と情報を共有する。

ii. 臨床工学技士の役割

臨床工学技士 (CE) は、VAD の機器管理、トラブルシューティングについて、患者および介護者に教育を行う。患者および家族の理解度に合わせた教材の提供や教育内

容の検討を行うことが退院後の安全管理において重要である。また、外来においては機器の点検や継続教育により、在宅療養環境の安全を保障する。

iii. 理学療法士の役割

VAD 装着待機患者においては、可及的早期より離床を促し廃用症候群を改善、予防することが重要である。とくに装着前には長期の臥床や心不全に伴う身体機能の低下が著しい患者も多く、運動耐容能の改善が求められる。理学療法士は循環動態を確認しながら段階的に低下した運動耐容能の改善や日常生活（ADL）の向上を図る。その際、多職種のコアチームのなかで情報を共有することが大切である。

iv. レシピエント移植コーディネーター（RTC）の役割

RTC は、VAD 装着前には、VAD 装着での日常生活をイメージできるよう術前オリエンテーションを行い、不安の軽減をはかる。植込み後は自宅復帰プログラムの進行状況を把握し、病棟看護師、CE と連携しながら円滑なプログラム遂行を調整する。

待機患者は、長期待機中の病状悪化、将来に対する不安、移植手術への期待や不安、ドナーへの罪悪感など、さまざまな不安や葛藤を抱えている。RTC はそれぞれの得た情報をチームで共有し協働してサポートできるよう体制を整える¹³⁷⁾。さらに在宅 VAD 患者の場合、生命への不安が大きく、家族への申し訳なさを抱えている。一方、介護者も機器トラブルへの不安、24 時間介護への負担感は強く、ときに患者-介護者関係が破綻する場合もある。RTC は、患者家族の訴えを積極的に傾聴するとともに、臨床心理士や精神科へ相談し精神的サポートを行う。

長期待機患者は休職、失職する 경우가多く、経済的に困窮している場合が多い。VAD 装着患者は介護者が必要で、通院などの移動にも倍の費用がかかる。さらに移植時には心臓搬送のために、数百万円の支払いが生じる場合がある。そのため、RTC は医療ソーシャルワーカー（MSW）へ相談し社会資源を活用できるよう対応する。

v. 精神管理：臨床心理士・CLS

臨床心理士は患者・家族が積極的に治療に参加できるようサポートする。退院前は、病状回復や退院への喜びで治療に積極的に参加するが、退院後は徐々に疲労困憊し、人間関係に問題を生じる場合があり、双方への介入が重要となる。

小児における VAD 治療も拡大しつつある。児の場合は成長発達の各段階における精神的ケアが重要となる。チャイルド・ライフ・スペシャリスト（CLS）は子どもが受け身になりがちな医療のなかでも、子ども自身が主体的な存在であり続け、医療体験を上手く乗り越えていけるように、

遊びや自己表現、感情表出を促したり、医療体験への心の準備をサポートしたりする¹³⁸⁾。

vi. 経済的支援：MSW

移植適応となる末期重症心不全患者では、身体障害者手帳や特定疾患（虚血性心疾患は除く）医療受給者証、障害年金を取得することができる。在宅 VAD 装着は、介護者が必須であり、家族が介護者になれない場合、訪問看護などの社会資源を活用する支援を MSW が行う。移植後は高額診療（免疫抑制療法など）や移植施設への定期受診が必要のため、MSW は使用可能な社会資源を選択し提供する。

b. 補助人工心臓（VAD）患者の管理

VAD 在宅治療安全管理は医師、看護師、CE、理学療法士、MSW などの多職種によるチーム医療によって成り立つ。その中心を担う人的資源として、2009 年より人工心臓管理技術認定士の認定が開始された。

i. 装着後早期の管理

（ア）病棟看護師・CE の役割

周術期はさまざまな合併症の危険性があり¹⁰⁰⁾、ICU 入室中は消費電力の数値変化など、看護師、CE による毎日の機器パラメータチェック、機器トラブルを回避するためのベッド周囲の環境整備、鎮静下にある患者の神経学的評価が重要である。

ii. 退院までのプロトコル・退院時指導

一般病棟移動後は、在宅療養に向けた指導を行う。まず院内トレーニング（①機器の取扱い、②皮膚貫通部のケア、③シャワー浴、④患者日誌の記入トレーニング）を並行して行い、その後、⑤外出、⑥外泊トレーニングを行い在宅療養に必要な知識や技術の修得を行う。

（ア）人工心臓管理技術認定士の役割

プログラムの進捗状況を把握し、円滑に進行するようマネジメントする。その他、施設内の体制整備やマニュアル、パンフレット作成、チームとの情報共有、スタッフ教育など VAD 管理の中心的役割を担う。

（イ）CE の役割

VAD に対する恐怖心を取り除き、在宅生活で安心して自信をもって機器管理が行えるようにトレーニングする。患者・介護者の理解度に合わせたトレーニングを行う。退院後の生活や在宅管理について患者と相談する。認定資格をもつ CE は、上記のシステム構築ならびに J-MACS へのデータ入力も行う。

（ウ）病棟看護師の役割

消毒手技、ドライブラインの固定、シャワー浴については繰り返し指導を行う。認定資格をもつものは、スタッフ教育やパンフレット作成なども行う。

(エ) 薬剤師の役割

VAD ポンプ内血栓と出血（脳・消化管）は、VAD 装着患者にとって重大な合併症であり、在宅管理できるように抗凝固についての自己管理を指導する。移植待機中の薬剤管理は、移植後に免疫抑制薬を管理するための訓練になる。内服指導だけでなく、薬剤に影響のある食品や、下痢や嘔吐、食事量の影響なども含めた説明を行う。

(オ) 栄養士の役割

VAD 装着により慢性左心不全からは脱却するが、移植後の免疫抑制療法に耐えうる状態を維持するため、体重増加や腎機能悪化をきたす食生活にならないよう指導する。患者の食事スタイルに合わせた指導を行うことで、継続した栄養管理が可能となる。

iii. 退院後の管理

植込み型 VAD においては、抗凝固管理、皮膚貫通部の状態確認、日常生活管理指導、機器トラブルの有無の確認とメンテナンスのために、定期的な外来通院を行う。また、在宅で機器トラブルや全身状態に変化があった場合に備えて、緊急対応ができる体制を構築しておく必要がある。在宅管理の詳細に関しては文献¹⁰⁰⁾を参照のこと。

iv. 職場復帰・復学の支援

職場復帰や復学に際しては、職場や教育機関の環境が整っているか情報収集することが重要である。電源コンセントの整備や、充電器の設置が安全な場所で行えるか、患者の ADL にあった就労・就学環境が整えられるかなど、管理者や教職員と相談する。またトラブルに備えた VAD 講習会や緊急連絡体制の整備も重要である。

2.

心臓移植手術の実際

2.1

脳死からの臓器提供 —法的脳死判定—

脳死からの臓器提供は、法律¹³⁹⁾に基づいた脳死判定がなされた臓器提供者から行われる。また、脳死判定自体や臓器提供への手順、手続きは法律施行規則やガイドライン¹⁴⁰⁾に則って行われるが、2010年7月から「臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律（いわゆる、改正臓器移植法）」¹³⁹⁾が施行され、本人の臓器提供に関する生前意思が存在しなくても、家族の承諾があれば脳死下臓器提供が可能となった。それに伴い、15歳未満の小児からの脳死下臓器提供も可能となった。

2.1.1

法律に基づいた脳死判定（法的脳死判定）

脳死下臓器提供を前提とした法的脳死判定は、日常的に行われている患者の絶対予後不良を判断するための脳死判定と基本的には相違はないが、それに伴うさまざまな手順や手続きは法律施行規則やガイドライン^{37, 140)}に準拠して、以下に記載するような方法で施行しなければならない。

a. 判定医の資格要件

法的脳死判定は脳神経外科医、神経内科医、救急医、麻酔・蘇生科・集中治療医、または小児科医であって、それぞれの学会専門医、または学会認定医の資格をもち、かつ脳死判定に関して豊富な経験を有し、しかも移植にかかわらない医師が2名以上で行う。その際、脳死下臓器提供施設で脳死判定を行う医師について、あらかじめ当該医療施設の倫理委員会などで選定を行うとともに、選定された医師の氏名、診療科目、専門医などの資格、経験年数などについて情報の開示を求められた場合には、提示できるようにしておくことが求められている。なお、事前に当該施設と契約をしていれば、法的脳死判定医2名のうち1名は外部の医師でもよいことになっている。

b. 脳死下臓器提供の施設条件

脳死下臓器提供施設は、下記のいずれの条件をも満たす施設に限定されている。

- ① 臓器摘出の場を提供するなどのために必要な体制が確保されており、当該施設全体において、脳死した者の身体からの臓器摘出を行うことに関して合意が得られていること。その際、施設内の倫理委員会などの委員会で臓器提供に関して承認が行われていること
- ② 適切な脳死判定を行う体制があること
- ③ 救急医療などの関連分野において、高度の医療を行ういわゆる5類型といわれる施設（下記）であること
 - ・大学附属病院
 - ・日本救急医学会の指導医指定施設
 - ・日本脳神経外科学会の基幹施設または研修施設
 - ・救命救急センターとして認定された施設
 - ・日本小児総合医療施設協議会の会員施設

c. 法的脳死判定前の確認事項

i. 脳死判定前に必要な確認事項

- ① 意思表示カードなど、脳死の判定に従い、かつ臓器を提供する意思を示している本人の書面（存在する場合）
- ② 法的脳死判定対象者が18歳未満である場合には虐待の疑いがないこと
- ③ 知的障害者など、臓器提供に関する有効な意思表示が困難となる障害を有する者でないこと
- ④ 臓器を提供しない意思、および脳死判定に従わない意思

がないこと

- ⑤脳死判定承諾書および臓器摘出承諾書（家族がいない場合を除く）
- ⑥小児では年齢が生後 12 週以上（在胎週数が 40 週未満の場合は、出産予定日から起算して 12 週以上）

ii. 前提条件の確認

器質的脳障害での深昏睡（Japan coma scale [JCS] 300, Glasgow coma scale [GCS] 3），および自発呼吸は消失しているので人工呼吸器で呼吸が維持されていること，そして，病歴，経過，検査（CT, MRI などの画像診断は必須），治療などから原疾患が確実に診断され，現在行いうるすべての適切な治療をもってしても回復の可能性がまったくないと判断される症例が，法的脳死判定の前提となる。

iii. 除外項目の確認

以下の①～⑥に該当する場合は法的脳死判定から除外される。

- ①脳死と類似した状態になりうる症例
 - ・急性薬物中毒
薬物中毒により深昏睡，および無呼吸を生じたと疑われる場合は脳死判定から除外する。
 - ・代謝・内分泌障害
肝性昏睡，糖尿病性昏睡，尿毒症性脳症，その他の代謝・内分泌障害で昏睡を呈している場合は判定から除外する。
- ②知的障害者など，臓器提供に関する有効な意思表示が困難となる障害を有する者
- ③被虐待児，または虐待が疑われる 18 歳未満の児童
- ④年齢不相応の血圧（収縮期血圧）
 - ・1 歳未満：< 65 mmHg
 - ・1 歳以上 13 歳未満：< (年齢× 2) + 65 mmHg
 - ・13 歳以上：< 90 mmHg
- ⑤低体温（直腸温，食道温などの深部温）
 - ・6 歳未満：< 35°C
 - ・6 歳以上：< 32°C
- ⑥重篤な不整脈

iv. 生命徴候の確認

- ①体温：直腸温，食道温等の深部温
 - ・6 歳未満：≥ 35°C
 - ・6 歳以上：≥ 32°C
- ②血圧（収縮期血圧）の確認
 - ・1 歳未満：≥ 65 mmHg
 - ・1 歳以上 13 歳未満：≥ (年齢× 2) + 65 mmHg
 - ・13 歳以上：≥ 90 mmHg
- ③心拍，心電図などの確認をして重篤な不整脈がないこと

以上のように，法律やガイドラインなどに則り，年齢による異なった対応や各種バイタルサインの確認が必要となる（図 12）³³⁾。

d. 法的脳死判定の実際

法的脳死判定の際には以下のような物品が必要となる。

- ・滅菌針，または滅菌した安全ピンなど：意識レベルの評価，毛様脊髄反射の確認時に使用
- ・ペンライト：対光反射の確認時に使用
- ・瞳孔径スケール：瞳孔径の評価に使用
- ・綿棒，あるいは綿球：角膜反射の確認時に使用
- ・耳鏡，または耳鏡ユニット付き眼底鏡：鼓膜損傷などについて診断する際に使用
- ・外耳道に挿入可能なネラトン，吸引用カテーテル：前庭反射の確認時に使用
- ・氷水（滅菌生理食塩水など）100 mL 以上：前庭反射の確認時に使用
- ・50 mL 注射筒：前庭反射の確認時に使用（6 歳未満では 25 mL 注入でよい）
- ・膿盆：前庭反射の確認時に使用
- ・喉頭鏡：咽頭反射の確認時に使用
- ・気管内吸引用カテーテル：咳反射の確認時に使用
- ・パルスオキシメータ：無呼吸テスト時の低酸素血症を検出

i. 深昏睡の確認

呼名刺激，および疼痛刺激（四肢，体感，顔面に与える）に対する無反応により JCS 300，GCS 3 の確認をする。

ii. 瞳孔散大，固定の確認

瞳孔径は室内の通常の明るさの下で測定する。左右の瞳孔径が 4 mm 以上で（正円でない場合は最小径），刺激に対して反応が欠如していることを確認する。

iii. 脳幹反射消失の確認

- ・対光反射の消失
一側の瞳孔に光を当てると同側，および対側の瞳孔が縮瞳する。同側の瞳孔が縮瞳することを直接対光反射といい，対側の瞳孔が縮瞳することを間接対光反射という。脳死では両側で直接反射，および間接反射が消失する。
- ・角膜反射の消失
「こより」で一側眼球の角膜を刺激した際の瞬目の有無を確認する。脳死では両側性に角膜反射が消失する。瞬目がなくても上下眼瞼など眼周囲に動きが認められた場合は角膜反射ありと判断する。コンタクトレンズなどで角膜が損傷されている場合は，脳死でなくても消失するので注意する。
- ・毛様脊髄反射の消失
顔面の疼痛刺激に対して両側の瞳孔が散大するのが正

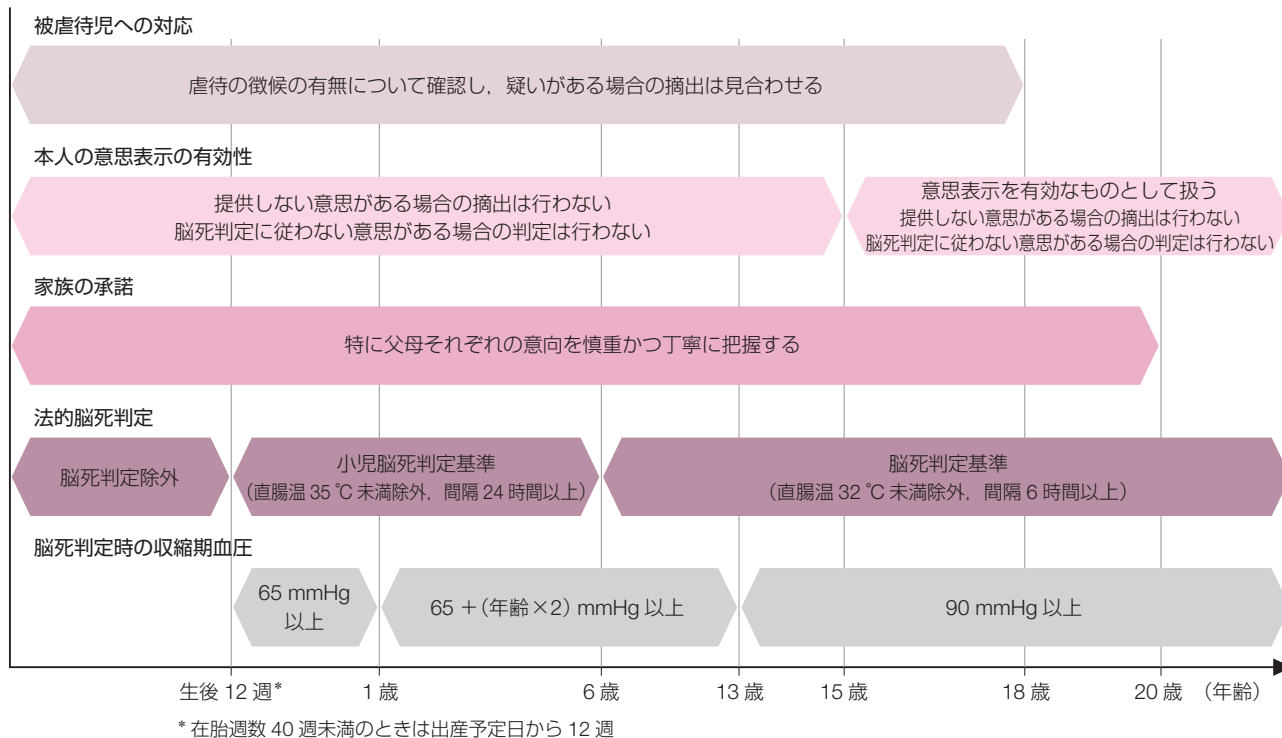


図 12 臓器提供者の年齢による対応の相違点

(日本臓器移植ネットワーク, 2014³³⁾ より)

常であるが、脳死では両側とも疼痛刺激による瞳孔散大が認められない。明らかな瞳孔散大でなくても、瞳孔の動きが認められる場合や、一側に瞳孔径の変化が認められるときには毛様脊髄反射ありと判定する。

・眼球頭反射の消失

頭部を 30° 挙上し両側の眼瞼を挙上しつつ、頭部を正中位から急速に一側に回転させる。脳幹機能が維持されていれば、眼球は頭部と反対側に偏位する。左右どちらの方向に頭部を回転しても眼球が固定しているとき、いわゆる「人形の目現象」がみられないときには反射がないと判定する。

・前庭反射の消失

耳鏡により、両側の外耳道に異物がないことを確認する。頭部を 30° 挙上し、外耳道に氷水を 50 mL 以上（6 歳未満では 25 mL）、20～30 秒かけて注入する。本反射の前に耳鏡により両側の鼓膜の損傷がないことを確認しておく必要がある。脳幹機能が保たれていれば体側への眼振や刺激側への眼球偏位が認められるが、脳死症例ではこれらの所見は認められない。なお、鼓膜損傷があっても検査は可能である。

・咽頭反射の消失

喉頭鏡を使用しつつ、咽頭後壁を吸引用カテーテルなどで刺激すると、咽頭筋が収縮し、嘔吐反射が出現するが、

脳死ではそのような反応はない。

・咳反射の消失

気管チューブより十分に長い吸引用カテーテルにて気管支粘膜を機械的に刺激すると咳を生じる反射をいう。脳死では気管挿管、あるいは気管カニューレが挿入されているが、吸引用カテーテルで気管内を刺激しても咳反射は出現しない。

なお、眼球、角膜の高度損傷や欠損がある症例では、瞳孔反応や眼球偏位の観察、および角膜への刺激の有効性の問題などがあり、法的脳死判定はできない。

iv. いわゆる平坦脳波の確認

いわゆる平坦脳波 (electrocerebral inactivity; ECI) の確認をするが、少なくとも 4 誘導の同時記録を単極導出 (基準電極導出) および双極導出で行う。電極間は 7 cm 以上離すことが望ましい (乳児では 5 cm 以上)。全体で 30 分以上の連続記録を行い、感度を 5 倍に上げた 2.5 $\mu\text{V}/\text{mm}$ 以上の感度でも記録する。途中、呼名刺激や疼痛刺激も加えて、記録する。また、ペーパーレスタイプの脳波計を用いた場合は、① 別プリンターにより従来のペン書き記録と同等の精度で記録時の設定条件や記録時刻がわかるように脳波波形を出力し、② プリントアウトした脳波記録は脳波測定の実績がわかるようにするなどの取り決めがなされ

ている。

v. 自発呼吸消失の確認（無呼吸テスト）

血圧計、心電図モニターおよびパルスオキシメータが適切に装着されていることを確認する。1歳未満であれば65 mmHg以上、1歳以上13歳未満であれば「(年齢×2) + 65 mmHg」以上、13歳以上であれば90 mmHg以上の血圧を確認する。次に、100%酸素で10分間人工呼吸を行い、動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO₂) レベルがおおよそ35～45 mmHgであることを確認した後、人工呼吸を中止し、気管内吸引用カテーテルを用いて6L/分の100%酸素を投与する。その際、気管内吸引用カテーテルは気管内チューブの先端部分から気管分岐部直前のあいだに挿入する。吸引用カテーテルは余剰の酸素が容易に外気中に流出するように、気管内チューブ内径に適した太さのものを選ぶ。なお、6歳未満の小児の無呼吸テストを実施する際には、T-ピースを用いて6L/分の100%酸素を流すなどの方法がある。

動脈血ガス分析は2～3分ごとに行い（6歳未満では、採血をテスト開始後3～5分ごろに行い、以後の採血時間を予測する）、PaCO₂が60 mmHg以上になった時点で無呼吸を確認する。自発呼吸の有無は胸部、または腹部に手掌をあてるなどして慎重に判断する。なお、6歳未満の小児においては目視による観察と胸部聴診を行う。無呼吸を確認し得た時点でテストを終了する。

無呼吸テスト時に、低酸素、低血圧、著しい不整脈によりテストの続行が危険であると判断された場合は中止する。中止する際には直前の動脈血液ガス分析を行い、その結果としてPaCO₂が60 mmHgを超えていた場合は、無呼吸テストの評価は可能である。

vi. 判定間隔

第1回目の脳死判定が終了した時点から6歳以上では6時間以上、6歳未満では24時間以上を経過した時点で第2回目の脳死判定を開始する。

e. 法的脳死の判定

脳死判定は2.1.1 a 判定医の資格要件 (p.33)、に記載したとおり2人以上の判定医で実施し、そのうちの少なくとも1人は第1回目と2回目の判定を継続して行う。第1回目、ならびに第2回目の脳死判定項目で、すべて満たされた場合、法的脳死と判定する。死亡時刻は第2回目の判定終了時とする。

なお、法的脳死の判定にあたっては脳波検査にあわせて聴性脳幹反応 (ABR) を行い、II波以降の消失を確認しておくことが望ましいとされている。

f. 法的脳死判定後の対応

法的脳死判定を行った医師は、脳死判定記録書と脳死判

定的確実施の証明書を作成してその原本を保管し、写しをコーディネーターに渡す³³⁾。法的脳死判定が終了した後、どの臓器を摘出するかは臓器摘出承諾書の内容とメディカルコンサルタント (MC) の判断によって決定される。

2.1.2

まとめ

改正臓器移植法が成立し、15歳未満からの臓器提供や、家族の承諾がある場合の脳死下臓器提供が可能となり、脳死下臓器提供数は増加している。臓器提供者の患者家族にはさまざまな心理的影響があると指摘され、とくに小児からの臓器提供家族に対する心理的な支援は今後さらに考慮しなければならない。また、脳死下臓器提供の選択肢を提示された家族のなかで、臓器提供を承諾しなかった家族にも同様の配慮が必要である。

2.2

脳死ドナーから移植心の摘出・保存

臓器提供は、ドナーならびにドナー家族の尊いご意思によるものであり、摘出にかかる医療者は、常にドナーとそのご家族に対する礼意を忘れてはいけない。自分がドナーご家族の立場であれば、どのように感じるだろうかということに常に意識しながら行動することが望まれる。

脳死ドナーからは、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、小腸などの多くの臓器が摘出されるため、他の臓器の摘出チームとの協力が非常に重要である。わが国では、事前の摘出ミーティングで、摘出臓器の種類、ドナーの状況、術中管理の確認、臓器の摘出手順、切離線などを確認している。心臓は虚血に弱いので、心停止後、他臓器に先行して摘出する。

心臓は可能な限り虚血時間を短縮しなければならないので、手術開始、最終評価、ヘパリン投与直前、大動脈遮断時などに連絡を行い、摘出側と移植側が連携することが重要である。

2.2.1

ドナー評価と管理

(メディカルコンサルタント [MC] 制度)

わが国でも1999年2月に脳死臓器移植が再開されたが¹⁴⁾、いまだに脳死下臓器提供はきわめて少ない。また、ドナーならびにそのご家族の意思を反映するためにも、より多くのドナーから臓器提供が可能となるような、独自のドナー評価・管理ならびに摘出システムを、脳死臓器移植再開当初から行ってきた。具体的には、移植実施施設から評価チームを提供病院に派遣してドナーを評価し、必要に応じてドナー管理を行うことにより、可能な限り多くのドナー臓器が提供できるように努力している。とくに平成14

年11月以降は、MC制度が導入され¹⁴¹⁾、MCは第1回目脳死判定以降に提供病院に派遣され、ドナーの評価を行い、第2回目脳死判定以降からドナー管理を行うようになっている。その結果、心臓の提供率は高く(図13)^{41), 141a)}、1人のドナーから移植される臓器数は飛躍的に増加した。わが国では心・肺移植施設から、それぞれ2、3名のMCが推薦され、業務を担当している。

a. ドナー評価

MCはドナーの脳死発生時の病態、血行動態の推移、各種検査(血液検査、感染症検査、画像検査、心電図)結果を確認し、心臓超音波検査を自身で行い、収縮機能、形態の異常の有無、弁逆流を精査し、ドナー心として適当かどうか、いかにドナー管理するかを評価する。

b. ドナー管理

MCは提供可能な臓器数を増加させるとともに、移植後機能を良好にするための管理を行う。基本的には、呼吸循環管理を行い、循環動態を安定させることが重要である。

心機能の保全是、前・後負荷の調節によって行い、バソプレシンを投与して、カテコラミンの投与量を最低維持量(可能な限りドパミン換算 $10\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{分}$ 以下)にとどめる。状況に応じて輸血も行う(ヘマトクリットは30%以上に保つ)。心筋のアドレナリン受容体密度が減少するので、なるべくアドレナリンは投与しない¹⁴²⁾。脳死状態では咳嗽反射が消失するため、評価のみならず、管理のためにも、気管支鏡は重要である。

2.2.2

連絡体制とドナー管理

摘出チームは、摘出医2名、器具出し1名、記録および心筋保護液担当1名で構成される。

脳死者は除神経の状態にあるため、循環動態に注意しな

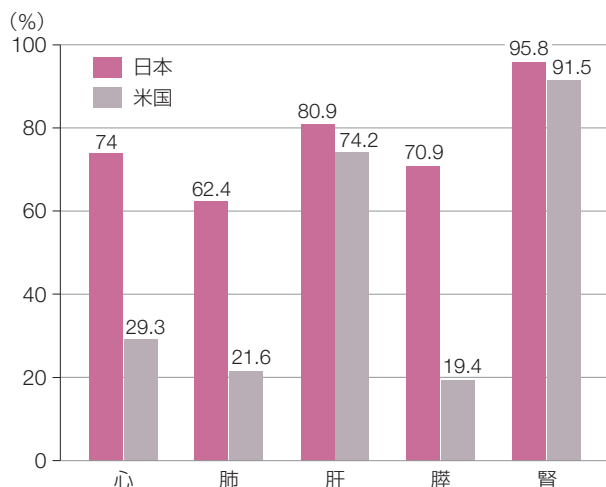


図13 臓器提供率(日本と米国の比較)

(日本臓器移植ネットワーク⁴¹⁾、UNOS^{141a)}より作図)

から手術室に移動する。ドナーの術中管理は、術直前に筋弛緩剤・ステロイド(Solu-Medrol 1g)を投与する。血管収縮薬は臓器血流を低下させ、保存液の灌流を不良にするので、可能な限り使用せず、血圧下降に対しては輸血、アルブミン製剤で対応する。すべての臓器の剥離終了後、ヘパリンを投与し、バソプレシンを中止する。肺摘出がある場合には気管の遮断まで換気する。心臓摘出医は、摘出手術の統括を行い、呼吸循環管理医を支援する。

2.2.3

心臓摘出手技の実際

胸骨正中切開を行い、心臓を視診・触診し、ドナー心に適しているか最終判断する。以下の操作は他の摘出チーム(とくに肺)と連携することが重要である。

上大静脈・奇静脈、下大静脈、大動脈、肺動脈幹を十分剥離し、上行大動脈に5-0または4-0プロリン糸でU字縫合をかける(図14a)。他の臓器の剥離が終了した時点で、ヘパリン(4~5 mg/kg)を投与し、3分後、上行大動脈に心停止液注入用のカニューレを挿入する。

中心静脈圧(CVP)カテーテルの先端を上大静脈上部まで抜去し、奇静脈を結紮・離断し、それより末梢で上大静脈を結紮・切離する。下大静脈を遮断後、心臓側で離断する(図14b)。十分に心臓が虚脱してから、できるだけ末梢側の大動脈を鉗子で遮断し、心筋保護液注入用カニューレから4°C心保存液を注入する(図14b)。心臓が停止したのを確認後、ただちに左房または左心耳を切開し、肺の灌流を開始する。左室が過伸展しないよう注意する。心臓が完全に停止し、冷却されていることを確認後、心臓を摘出する。左心房切開時に肺静脈カフを損傷しないように注意する(図14c)。冠血管床を4°Cの心保存液で灌流したまま、3重のイレウスバックに入った心保存液中に完全に漬け、大動脈が完全に浸かった時点で、遮断鉗子を外し、冠動脈に空気が入らないように注意しながら、心停止液注入用のカニューレを抜去する(図14d)。イレウスバック内の空気を完全に抜き、氷が心臓にあたらないように注意する。3重のイレウスバックを十分に氷の入ったアイスボックスに入れる。

2.3

術式

a. 心臓移植へのレシピエント側の準備

心臓移植においてはドナー心の虚血時間が予後に影響するので、できるだけ短縮することが望ましい¹⁴³⁻¹⁴⁷⁾。虚血時間は4時間未満が望ましいが、虚血時間が4時間以上になっても受け入れるためには、それ以外のマージナルドナーの要件がないことが必要である¹⁴³⁻¹⁴⁸⁾(国際心肺移

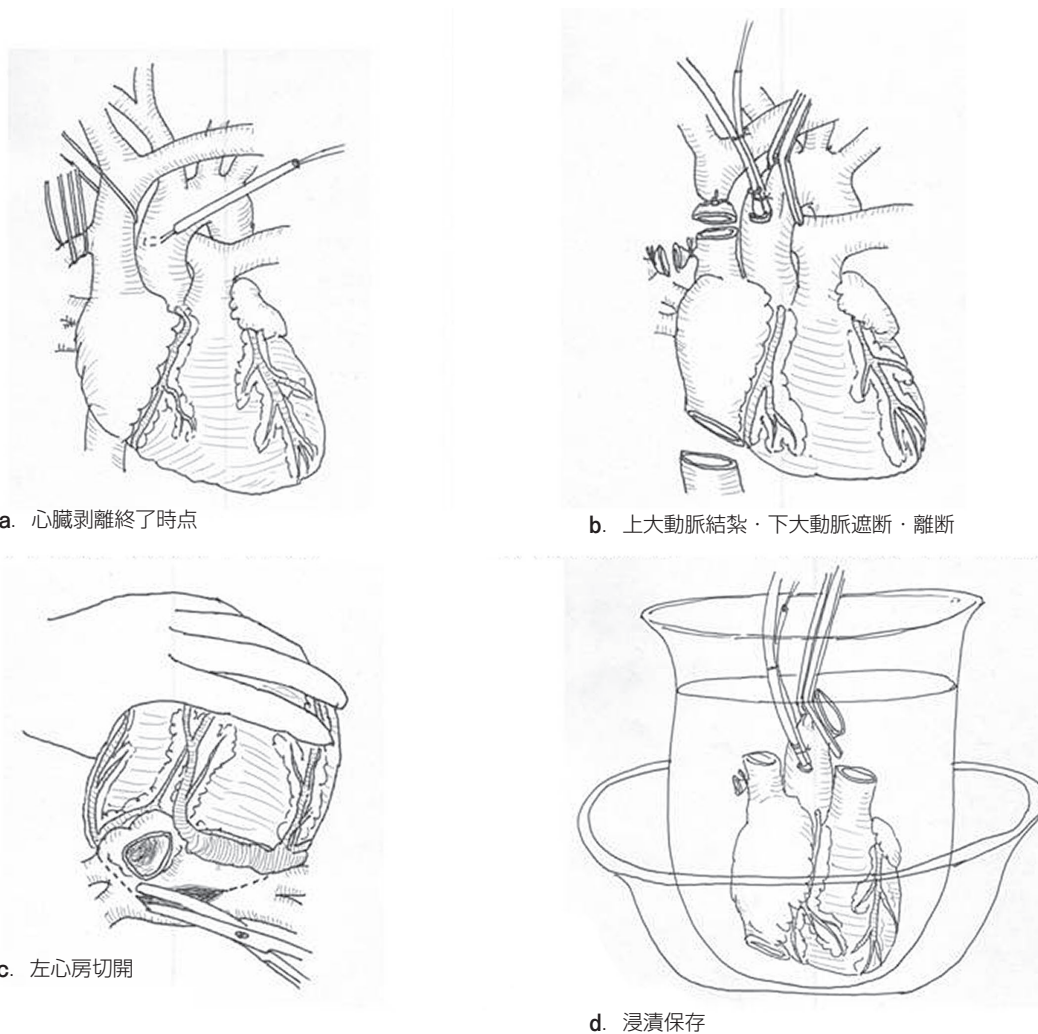


図 14 心臓摘出手技

植学会 [ISHLT] ガイドライン・クラス I, エビデンスレベル C)⁸⁰⁾。現在は、ほとんどの症例に左心補助装置 (LVAD) が装着されているので、ドナー心が到着したと同時に移植を開始できるように前もって剥離を行っておかなければならない。ドナー心到着予定時間の少なくとも 2 時間 30 分前までにレシピエントの執刀を開始するべきである。通常、人工心肺時間の短縮を目的に、ドナー心到着まで人工心肺装置を開始せずに剥離を行うが、LVAD が装着されていて高度癒着があるために人工心肺下の剥離が必要なこともある。

b. ドナー心の準備

ドナー心が手術室に到着したら、ドナー心を保存袋からただちに取り出し、アイス・スラッシュの入った冷却された乳酸リンゲル液のなかに移す。乳酸リンゲル液のなかで心臓に異常がないかを確認しておく。とくに、冠静脈洞を確認し、左上大静脈遺残がないかを確認しておく必要がある。また、大動脈二尖弁がないかどうか、卵円孔が開存していないかも確認しておく^{80, 149, 150)}。ドナーからの心摘出を

行う際、肺灌流液のドレナージの目的で左心耳が切開されている場合がある。その場合、左心耳の切開部を閉鎖しておく。そして、移植開始まで乳酸リンゲル液中に保存しておく。心臓移植が始まってから灌流が再開されるまで、移植中にアイス・スラッシュで局所冷却を行うことは心保護のために重要である。

c. 心臓移植

心臓移植の方法は、以前は Lower および Shumway らが提唱した biatrial technique (両心房法; Lower-Shumway 法ともいう) が中心であったが、近年は Dreyfus らが提唱した bicaval technique (上下大静脈法) が中心となっている^{151, 152)} (図 15a, b)^{152a)}。前者はドナーの右房をレシピエントの右房に吻合する方法であったが、後者は、上大動脈と下大静脈 (に近い右房) をそれぞれ吻合する方法である。後者の利点は洞結節が温存されるため術後の徐脈が回避され、ペースメーカーが必要となる確率が有意に低いことである¹⁵³⁾。また、右房の構造と収縮力が保たれるため、右房不

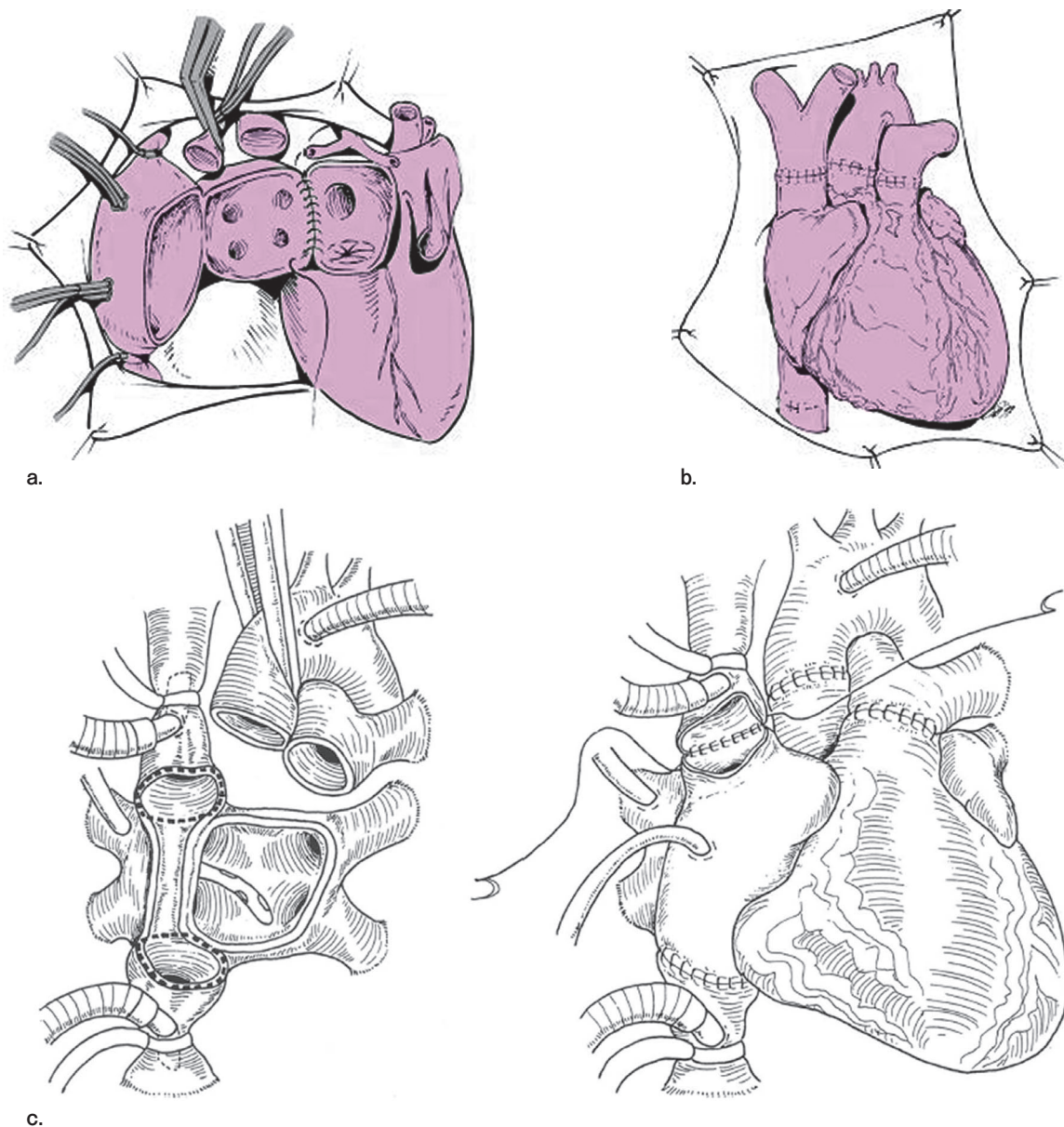


図 10 心臓移植法

a. biatrial technique, b. bicaval technique (Focosi D.¹⁰⁵⁾ より
 c. modified bicaval technique (Kitamura S, et al. 2001¹¹³⁾ より改変)

全が回避され三尖弁閉鎖不全症が起こりにくいといわれている¹⁵⁴⁻¹⁵⁸⁾。bicaval technique の問題点はドナーとレシピエントの心臓の大きさに違いがあるときに吻合部の大きさや長さを合わせる必要があること、上大静脈および下大静脈吻合部のねじれや吻合部狭窄の可能性にあることである。現在、日本では北村らが開発した modified bicaval technique がおよそ 70% の症例に用いられている^{159, 160)}。この方法はレシピエントの右房後壁をストリップ状に残し、上行大動脈と下大静脈（に近い右房）をそれぞれ吻合する方法である¹⁶¹⁾ (図 15c)¹⁶⁰⁾。そのため、レシピエントとド

ナー間のサイズミスマッチがあったとしても調整しやすく、またレシピエント右房後壁を大きくとることで吻合部狭窄のリスクが軽減する。

吻合は通常は左房より始め、肺動脈、大動脈、右房（または上・下大静脈）を吻合する。肺動脈は長すぎると折れてしまうことがあるので長さの調節が重要である¹⁶²⁾。

d. 心筋保護と primary graft dysfunction

通常は吻合中に心筋保護液の追加は行わない。長時間の虚血時間の後では再灌流障害が起こり、移植心不全 (primary graft dysfunction) を呈することがある。虚血を短

縮するために、大動脈吻合後に再灌流することは有用であり、terminal warm blood cardioplegia もまた有用である。順行性または逆行性に terminal warm blood cardioplegia を投与することにより、心収縮力が回復しやすい¹⁶³⁾。心収縮力が十分に回復してから人工心肺を離脱すべきで、回復がみられないときは躊躇なく大動脈バルーンパンピング (IABP) や静脈脱血→動脈送血型膜型人工肺による酸素化 (VA-ECMO) の使用を検討すべきであり、有効であることも多い^{148, 164)}。

e. 周術期合併症

長時間手術、複数回の開胸手術、抗凝固療法、長期 LVAD 治療の結果、レシピエントの組織は脆弱で出血傾向が強い。止血に時間を要したり再開胸を要したりすることも少なくない。弁の異常、心収縮力の異常を早期に発見するには術中の経食道エコーは有用である。また、徐脈であることもあるので心外膜ペースキングは必須であるが、収縮力が保たれていても拡張能異常を呈することも多いので、比較的早い (100 拍/分程度) 心房ペースキングが有効である。

2.4

周術期管理

a. 血行動態モニタリング^{80, 165)}

移植後にモニタリングが必要となる血行動態パラメータは、通常の開心術と同様である。24 時間連続モニタリングが必要なものには、心電図、動脈圧、経皮酸素飽和度、CVP がある。スワン・ガンツカテーテル留置による肺動脈圧、肺動脈楔入圧や心拍出量の連続あるいは間欠的モニタリングも実施することが好ましい。(ISHLT ガイドライン [以下同]・クラス I, エビデンスレベル C)

b. 強心薬と昇圧薬の適正使用^{80, 165-167)}

強心薬と血管収縮薬について、投与薬と用量の決定は通常の開心術に準じるが、次のような心臓移植特有の状況がある場合は注意が必要である。人工心肺離脱時に高度な末梢血管抵抗低下のために血圧が上昇しない場合には、ノルアドレナリンを使用する (クラス I, エビデンスレベル C)。それでも十分な昇圧が得られない場合には、バソプレシンを追加する (クラス I, エビデンスレベル B)。通常は 12 時間以内に体血管抵抗が正常化してくる。徐脈 (< 80 拍/分) の場合に心房ペースキングを行うが、イソプロテレノールやテオフィリン製剤を使用することもある。(クラス I, エビデンスレベル B)

c. 心臓超音波⁸⁰⁾

ICU 滞在中は、観血的モニタリングに加え、経胸壁エコー法 (TTE) を連日行うことが好ましい。左室径、左室

駆出率、弁逆流 (僧帽弁、三尖弁)、左室壁厚増大の有無に加え、心嚢液貯留や心タンポナーデの有無についても観察する。詳細な観察のために経食道エコー法 (TEE) を行うこともある (クラス I, エビデンスレベル C)。

d. 機械的循環補助^{80, 165, 168)}

人工心肺離脱時に左室収縮が不良な場合や十分な心拍出量が得られない場合、①人工心肺を継続して心機能の改善がみられないかをしばらく観察、②輸血や輸液による適切な前負荷の維持 (上限 20 mmHg)、③一酸化窒素 (NO) 吸入 (10~20 ppm, とくに移植前に肺血管抵抗が高い症例)、④徐脈の場合の適正な心拍数維持 (100 拍/分前後) を適宜組み合わせを試みる。いずれによっても左室収縮の改善がなく、高用量の強心薬や血管収縮薬が必要な場合には大動脈内バルーンパンピング (IABP) を使用する。IABP 補助によっても心拍出量が十分でない場合や右心不全が高度な場合には、膜型人工肺による酸素化 (ECMO) または経皮的人工心肺補助 (PCPS) による補助を行う (クラス I, エビデンスレベル B)。

e. 右心不全^{165, 166, 169, 170, 171)} (図 16)⁸⁰⁾

右心不全は人工心肺離脱時に遭遇することが多いが、移植後 ICU 滞在中にみられることもある。右心不全は後負荷の増大 (高肺血管抵抗、肺動脈吻合部狭窄)、右室機能低下 (心筋保護不良、右冠状動脈への空気塞栓) や心タンポナーデなどによって起こる。TTE でタンポナーデの有無や肺動脈狭窄の有無の観察を行い外科的に解除できるものかを観察する。心タンポナーデの場合にはただちに開胸ドレナージを実施する。肺動脈圧較差が 10 mmHg を超える場合には、狭窄解除手術を考慮する。外科的に解決できない場合、ドブタミンとミルリノンの投与を増量する、20 mmHg を上限に前負荷を上昇させる、NO 吸入を行う (10~20 ppm)、プロスタグランジン類 (アルプロスタジル、エポプロステノール、プロスタサイクリンなど) を投与する。以上の方法によっても治療効果がない場合には機械的循環補助を行う。両心不全の場合には、ECMO や PCPS を選択する。右心不全単独の場合には、右房脱血-肺動脈送血による右心補助人工心臓を選択するが、IABP が有効であるとの報告もある。

f. 心タンポナーデ

わが国では補助人工心臓による bridge to transplantation (BTT) の症例が大多数を占め、移植後止血が重要である。ICU 帰室後に、CVP の上昇、血圧低下、心拍出量の低下が起こる場合には心タンポナーデを疑って、TEE を行う。必要に応じて、TEE や CT など行って診断する。心タンポナーデの場合には、ただちに開胸ドレナージを行う。

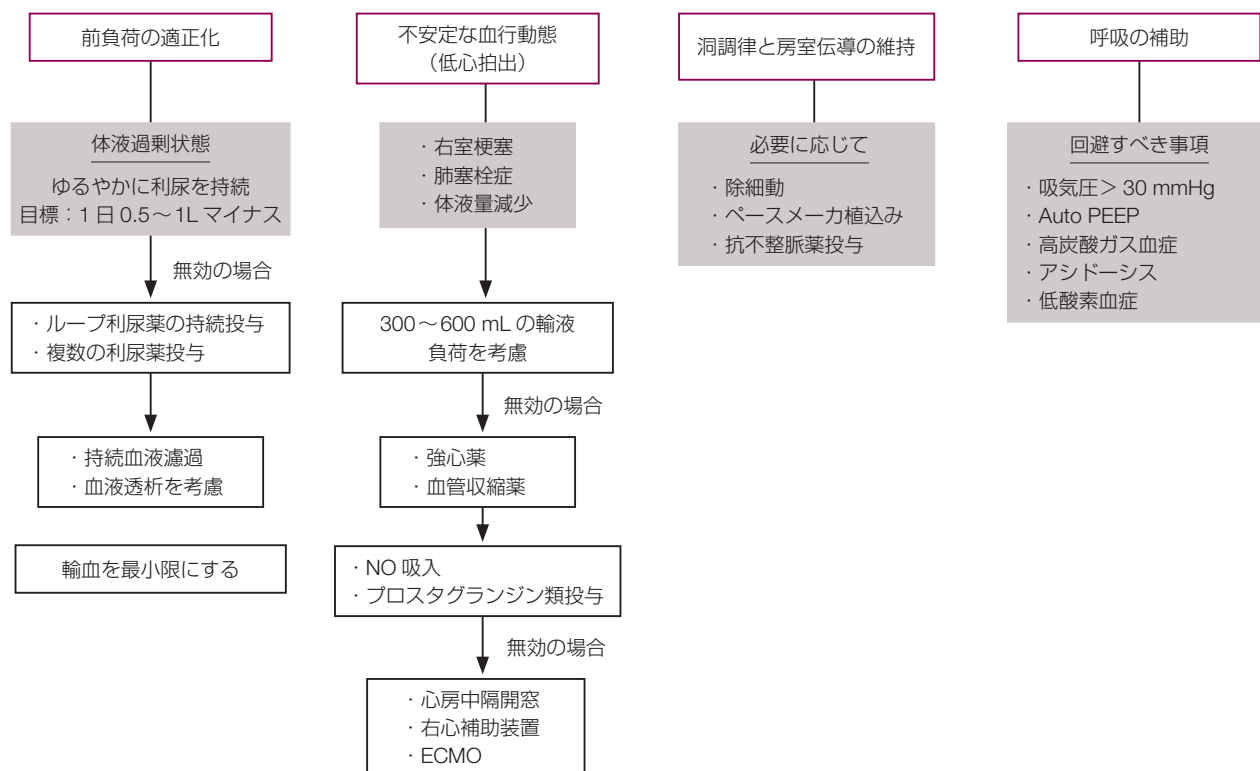


図 16 移植後周術期右心不全の管理のフローチャート

(Costanzo MR, et al. 2010⁸⁰⁾ より改変)

g. 不整脈^{172, 173)}

移植直後の心臓は拡張障害を呈するために 90～100 拍/分の心拍数が必要である。80 拍/分未満の場合や心拍出量上昇のために心拍数を上げる必要がある場合には、100 拍/分で心房ペーシングを行う。ペーシングが効かない場合には、イソプロテレノールやテオフィリン製剤を持続投与する。biatrial 法 (Lower-Shumway 法) よりも (modified) bicaval 法のほうが洞不全の発生は少ないといわれている。

周術期一過性の心房不整脈は移植後患者の 25% にみられる。心房細動や心房粗動、頻発する上室不整脈は拒絶反応を反映していることがあるので慎重に対応する。拒絶反応で心房不整脈が発生している場合には、ステロイドパルス治療によって自然に回復することがある。心室不整脈は移植後早期には 65% の患者にみられる。心室頻拍は拒絶反応を反映している可能性が高く、心筋生検が必要である。

h. 腎機能

心臓移植後の患者は長期の低心拍出や高用量の利尿薬の投与、BTT におけるドライブライン感染などに対する長期抗生物質投与などのために、すでに腎機能が低下していることが少なくない。移植後に必須となるカルシニューリン阻害薬の腎障害を軽減する目的で、バシリキシマブの使用や抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (ATG) の使用

を考慮することがある (3.1 免疫抑制療法 [p.42] 参照)。

周術期は CVP を 5～12 mmHg に維持して、時間尿量を 1 mL/kg 超に維持する。人工心肺時にプラスバランスになった水分も、利尿によって解消しなければならない。尿量維持のためには心拍出量や血圧を適正化することが重要である。移植後は、血行動態が安定していても、合併する腎機能障害のために十分な尿量が得られないことが少なくない。ループ利尿薬の間欠的静注 (フロセミド 10～20 mg) から開始し、十分な反応が得られない場合には持続静注 (フロセミド 1～5 mg/時) に切り替える。利尿薬の持続静注でも十分な反応が得られない場合には、持続血液濾過を開始する。CVP が 20 mmHg を超える高値で十分な尿量が得られない場合にも、持続血液濾過によって CVP を下げることが考慮する。

i. 血糖管理

移植前の耐糖能障害に加え、移植後は人工心肺やステロイド治療の影響で高血糖になりやすい。移植後高血糖の持続は創部感染のリスクを高めるため、周術期にはインスリンの持続投与を行って血糖値を 200 mg/dL 以下にコントロールする。

j. 感染症予防

移植後創部感染の予防に使用される抗生物質の選択や

投与のタイミングは開心術に準じ、広域ペニシリン系または第1世代セフェム系抗生物質を選択する。移植前にVADカニューレ出口部感染がある場合には、感受性のある抗生物質を上乗せする。ドナーが感染症を有していた場合には、感受性のある抗生物質を上乗せすることを考慮してもよい。免疫抑制に伴う日和見感染症については3.2 感染症の予防 (p.46) を参照のこと。

3.

心臓移植後の管理

3.1

免疫抑制療法

3.1.1

免疫抑制薬

a. 3薬併用療法

心臓移植後における現在の免疫抑制療法は、カルシニューリン阻害薬 (calcineurin inhibitor; CNI) であるシクロスポリン A (cyclosporine A; CyA) とタクロリムス (tacrolimus; Tac) を基本に、核酸合成阻害薬 (ミコフェノール酸モフェチル [mycophenolate mofetil; MMF] が中心) およびステロイド製剤を加えた3薬併用療法である。図17^{173a)}に、本稿で解説する免疫抑制薬の作用箇所を示す。

b. カルシニューリン阻害薬 (CNI)

1980年代のCyA開発と臨床使用により、心臓移植の基

盤ができた。当初使用されていたサンディミュン[®]の血中濃度不安定の問題を解消するため開発されたCyA micro-emulsion 製剤 (ネオーラル[®]) は最高血中濃度到達が1.5~2時間とばらつきが少ない¹⁷⁴⁾。基本的免疫抑制薬であるCNIは、移植後は半永久的に内服しなければならず、1日2回の内服でも長期になるとアドヒアランス低下が危惧される。Tacでは、2008年に1日1回内服の経口徐放性製剤 (グラセプター[®]) が開発され、内服アドヒアランス低下例に効果を発揮している¹⁷⁵⁾。

i. CNIの作用機序

CyAとTacは、Tリンパ球の細胞質内シクロフィリン (cyclophilin) およびFK506結合蛋白質 (FK506-binding protein; FKBP) と複合体を形成してカルシニューリンに結合し、その活性化を阻害することで、T細胞特異的転写因子 (nuclear factor of activated T cell) やNF- κ Bの核内移行を阻害し、インターロイキン (interleukin; IL)-2を含むサイトカインの転写を抑制して免疫抑制を發揮する。

これら免疫抑制薬は免疫機能全般を非選択的に抑制するため、免疫抑制薬の暴露が少ないと臓器は拒絶され、多過ぎれば宿主の免疫機能は低下し重篤な感染症や悪性腫瘍が発生する。したがって血中薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring; TDM) が必要となる。また、CNIはチトクローム P450 (CYP) 3A4で代謝されるため、血中濃度は他の薬剤 (表10)^{173b)} やグレープフルーツジュースに影響を受ける。血中濃度に影響する薬剤をどうしても使用しなければならない場合は、開始後2~3日目に血中濃度を測定すべきである¹⁷⁶⁾。また、Tacの代謝は、CYP3A4以外

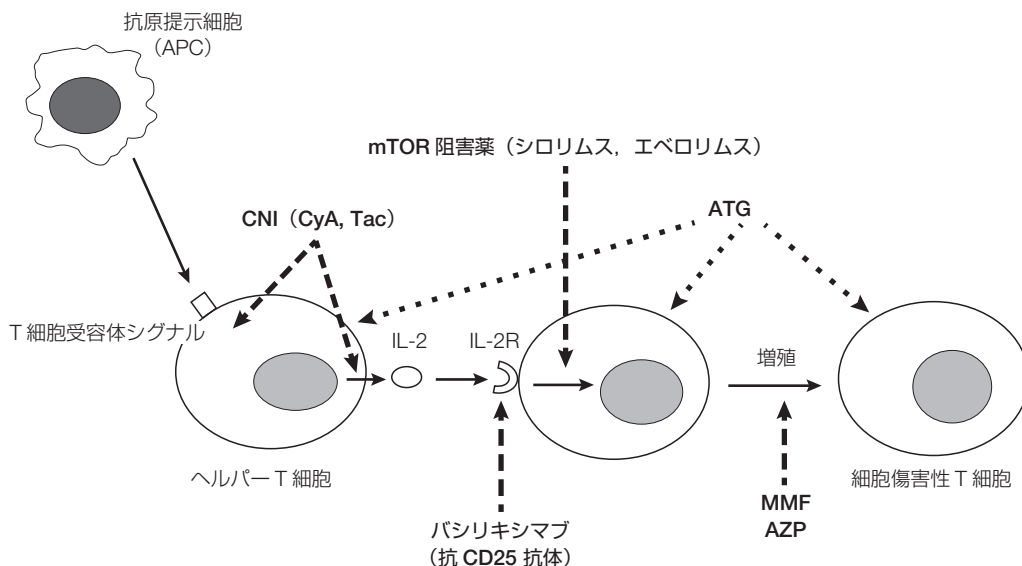


図17 おもな免疫抑制薬の作用機序 (松田暉ほか, 2012^{173a)} より改変)

表 10 カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン A, タクロリムス）との薬物相互作用

●シクロスポリン A, タクロリムスの血中レベルを上げる薬剤

カルシウムチャネル遮断薬：とくにジルチアム，その他ニカルジピン，ベラパミルなど
 アゾール系抗真菌薬：イトラコナゾール
 マクロライド系抗生物質：クラリスロマイシン，エリスロマイシン
 免疫抑制薬：エベロリムス，メチルプレドニゾロン
 その他：プロモクリプテン，クロラムフェニコール，シメチジン，ミダゾラム，メトクロプラミド*
 *チトクローム P450 (CYP) 3A4 への影響でなく，腸管からの吸収促進のため

●シクロスポリン A, タクロリムスの血中レベルを下げる薬剤

抗てんかん薬：カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン
 抗結核薬：リファンピシン，イソニアジド

●シクロスポリン A, タクロリムスとの併用で腎毒性が増強する薬剤

抗生物質：アミノグリコシド系抗生物質（ゲンタマイシンなど），抗真菌薬（アンホテリシン），
 バンコマイシン，スルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST）合剤
 非ステロイド系抗炎症薬
 抗悪性腫瘍，免疫抑制薬：メルファラン，エベロリムス

●シクロスポリン A, タクロリムスとの併用で代謝が遅延する薬剤

スタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害薬）
 ステロイド：プレドニゾロン
 ジギタリス：ジゴキシン

（松田暉ほか，2012^{173b)}より改変）

に，小腸における P 糖蛋白の影響も受ける。

ii. シクロスポリン A (CyA), タクロリムス (Tac) の投与方法と TDM

CyA 投与方法は，各移植施設のプロトコールにより多少異なるが，一般的には，移植前に 3 mg/kg 経口投与（または 1 mg/kg を 4～6 時間かけて点滴静注）し，その後は 6 mg/kg/日を 2 回に分けて投与し，目標血中濃度を目指して増減する。点滴静注の場合には，経口投与量の 1/4～1/3 量を持続的に点滴静注するか，2 回に分注する場合は 4 時間以上かけて投与する。

Tac 投与方法は，経口投与の場合，0.05～0.1 mg/kg/日を 2 回に分けて投与し，目標血中濃度を維持するように増減する。点滴静注の場合，経口投与量の 1/5～1/4 量を持続的に点滴静注するか，2 回に分注する場合は 4 時間以上かけて投与する。

CyA および Tac の TDM は全血を用いる。採血法，測定方法については免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン 2014 [臓器移植編] を参照されたい¹⁷⁷⁾。

投与量調整は，CNI 投与後 12 時間値（次回投与直前の最低血中濃度）である血中トラフ値 (C0) で調整することが多いが，CyA の薬剤効果は投与後 12 時間までの血中濃度・時間曲線下面積（area under the curve; AUC）0-12 にもっとも反映され，この AUC 0-12 は AUC 0-4 と相関が高く，ワンポイント採血ではトラフ値 (C0) より内服後 2 時間値 (C2) が AUC をもっともよく反映する^{178, 179)}。Tac では，

トラフ値 (C0) でモニタリングするのが主流である。表 11 にわが国の心臓移植実施施設における目標トラフ値を記載するが¹⁸⁰⁾，近年は目標トラフ値をやや低めにする施設が多い。

iii. CNI 使用時の注意すべき副作用

表 12^{173c)} に CyA と Tac の代表的副作用をあげる。感染症，悪性腫瘍，腎障害，糖尿病については他項に委ね，本項では，それ以外について述べる。

1) 脂質異常症

心臓移植後における脂質異常症のコントロールは，移植心冠動脈病変 (CAV, 3.3.2 移植心冠動脈病変 [p.50] 参照) の進展予防のためにも重要である。

治療には HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）のプラバスタチン，フルバスタチン，アトルバスタチンがおもに用いられ，他のスタチン製剤では CNI との薬剤相互作用に注意を要する。また，移植後の腎機能低下により，スタチンの副作用である横紋筋融解症が出やすいことも念頭におくべきである。

2) 神経系障害

重篤なものに可逆性白質脳症がある。疑われた場合には，CT, MRI による画像診断を行うとともに，CNI を減量し，血圧コントロール，抗痙攣薬の投与など，適切な処置を行う。その他の神経学的副作用として手指振戦がある。学童児やデスクワークの人には QOL 低下に繋がるため，放置しないよう心掛ける。

表 11 心臓移植後におけるカルシニューリン阻害薬の目標血中濃度（トラフ値）目安

各移植センターで目標血中濃度が異なる。

シクロスポリン A

術後早期	250～400 ng / mL
1～3 カ月	250～350 ng / mL
4～6 カ月	275～325 ng / mL
7～12 カ月	225～300 ng / mL
1 年～	150～250 ng / mL

タクロリムス

術後早期	9～15 ng / mL
1～3 カ月	8～12 ng / mL
4～6 カ月	6～12 ng / mL
7～12 カ月	6～10 ng / mL
1 年～	4～8 ng / mL

(布田伸一ほか, 2012¹⁸⁰) より作表)

3) その他

CyA 特有のものに、多毛、歯肉肥厚がある。多毛による美容的問題が、とくに女性や思春期の小児にとって、内服アドヒアランスを低下させることがある。また、歯肉肥厚は、とくに乳幼児の場合、その後の歯牙の発育に支障が生じ、症例によっては何度も歯肉切除術を余儀なくされる場合もある。このような場合には、CyA から Tac へ変更することで問題は解決される。

c. 核酸合成阻害薬ミコフェノール酸モフェチル (MMF)

核酸合成阻害薬は、核酸の基になっているプリン、ピリミジンの合成を抑制することにより、DNA や RNA の合成を抑制し、リンパ球増殖を抑制する。MMF は、リンパ球に特有の *de novo* 経路を抑制しリンパ球増殖をおもに抑制するため、以前に使われていたアザチオプリン (azathioprine; AZP) に比して好中球抑制や脱毛などの副作用が少ない。

i. 作用機序

MMF は生体内で速やかにミコフェノール酸 (MPA) に加水分解される。MPA は *de novo* 系、*salvage* 系のプリン生合成経路のうち、*de novo* 経路の律速酵素であるイノシンーリン酸脱水素酵素を阻害し、GTP、デオキシ GTP を枯渇させ、DNA 合成を抑制する。T、B リンパ球細胞は核酸合成を主として *de novo* 系に依存するのに対し、免疫系以外の細胞は *de novo*、*salvage* 両系に依存しているため、*salvage* 系酵素に影響しない MPA は、結果的にリンパ球細胞の増殖を選択的に抑制する。

ii. 用法・用量

CNI と併用の場合には、1 回 500～1,500 mg を 1 日 2 回 12 時間ごとに経口摂取する。

表 12 シクロスポリン A とタクロリムスのおもな副作用

シクロスポリン A	タクロリムス
腎毒性	腎毒性
高血圧	耐糖能障害
脂質異常症 肝機能障害	神経障害 消化器症状 (下痢)
高カリウム血症	高カリウム血症
神経障害	
多毛	
歯肉肥厚	
低マグネシウム血症	
高尿酸血症	

(松田暉ほか, 2012^{173c}) より改変)

iii. 用法・用量に関連する使用上の注意

白血球減少 (3,000/mm³ 未満) の際には減量、休薬、顆粒球増殖因子投与などを行う。また、AZP に比して拒絶反応抑制は強いが、ウイルス感染症が増加する¹⁸¹。催奇性が報告されており^{182, 183}、拳児希望の場合は AZP に変更する。

iv. 副作用

とくに消化器症状 (悪心、嘔吐、下痢など) が多い。

d. mTOR 阻害薬エベロリムス (EVL)

エベロリムス (everolimus; EVL) は、放線菌 *Streptomyces hygroscopicus* が産生するマクロライド系抗生物質で、当初ラパマイシンと命名された免疫抑制薬シロリムス (SRL)¹⁸⁴ の 40 位が 2-hydroxyethyl 基に置換されたものである。

i. 作用機序

EVL は、細胞質内のイムノフィリンである FKBP12 と複合体を形成し、その複合体が哺乳類ラパマイシン標的蛋白質 (mTOR) に結合することにより、造血細胞 (T 細胞、B 細胞)、血管平滑筋細胞、酵母などで細胞周期を G1 で停止させる。

ii. 代謝

EVL は肝臓や小腸壁の CYP で代謝され、CyA、Tac も CYP で代謝されるため、TDM が必要である。マクロライド系抗生物質、抗真菌薬のイトラコナゾールなど CYP を阻害する薬剤を併用する場合も同様である。

iii. 薬理効果と副作用

1) 急性拒絶反応への効果

EVL の 1.5 mg 投与、3.0 mg 投与はともに、AZP 投与に比して、急性拒絶反応の頻度が減少する¹⁸⁵。

2) 感染症への効果

感染症においては、EVL は、AZP、MMF に比較して細菌性感染症は増加するが、サイトメガロウイルス (cytomegalovirus;

CMV) 感染症を含むヘルペスウイルス感染症の発症頻度は減少する^{185, 186)}。他のウイルス (RS ウイルスなど) は遷延する可能性があるので注意を要する。真菌感染症には差がない。

3) 腎機能低下が懸念される症例での使用

腎毒性のある CNI を減量し EVL を併用することで、心臓移植後の腎機能低下を防止する報告¹⁸⁴⁾があるが、EVL 併用開始は移植後 5 年以内にすべきという報告や¹⁸⁷⁾、蛋白尿を 150 mg/日以上認める例では有効性を認めないとの報告があり¹⁸⁸⁾、今後の検討がまたれる。

4) 移植心冠動脈病変 (cardiac allograft vasculopathy; CAV) の抑制効果

Keogh らは、SRL 使用にて急性拒絶反応が減少し、結果的に CAV が減少することを報告した¹⁸⁹⁾。その後 EVL 投与群で最大内膜厚 (maximal intimal thickening; MIT)、内膜面積、容積ならびに CAV 発症率 (MIT 増加が 0.5 mm 以上) が AZP¹⁸⁵⁾、MMF¹⁸⁶⁾ に対して有意に減少することが報告され、今日では mTOR 阻害薬が CAV の予防および治療薬として多くの施設で使われている。

5) 腫瘍抑制効果

mTOR 阻害薬は抗腫瘍効果をもつため、移植後遠隔期の重大合併症である悪性腫瘍への効果が期待されている。とくに移植後リンパ増殖性疾患 (posttransplant lymphoproliferative disease; PTL) は、小児や胸部臓器移植後に多い。PTLD の大部分はエプスタイン・バー (EB) ウイルスに関連し B リンパ球の増殖をきたすが、EB ウイルス感染細胞の増殖を SRL¹⁹⁰⁾、EVL¹⁹¹⁾ はともに抑制することが報告されている。

6) その他の副作用

創傷治癒遅延、心嚢液貯留、胸水貯留、間質性肺炎がある。EVL を新規で開始する場合は、心臓移植術後の創傷が十分に治癒していることが大切であり、EVL 内服中の患者が手術を受ける際は、非吸収糸による縫合を考えなければならない¹⁹²⁾。心嚢液貯留、胸水貯留、間質性肺炎は自然消失することもあるが、必要に応じて胸部 CT 検査、KL6 などの測定を行う¹⁹³⁾。その他に、脂質異常症 (とくにトリグリセライド)¹⁸⁵⁾、創部感染、ざ瘡、白血球・血小板減少、テストステロンの減少などがあげられるが¹⁹⁴⁾、多くの場合、投与量減少で軽減できる場合が多い。

iv. 心臓移植におけるエベロリムス (EVL) の使用法

成人には EVL 1.5 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、1 日量 3 mg まで増量できる。推奨される血中トラフ濃度 (C0) は 3.0~8.0 ng/mL である。

維持期に導入する要因として、① CAV 進行、② 腎障害の進行、③ 悪性腫瘍合併などがあげられる。MMF から完

全に変更する場合と追加する場合がある。

CNI と併用する場合は、CNI 血中濃度が併用前の 3/4~2/3、ときには 1/2 になるよう CNI 量を減ずる。

催奇性があり、男性では精子運動能、精子数および血漿中テストステロン濃度の減少などが報告されており¹⁹⁴⁾、拳児希望の場合、産科と相談し精子運動能・精子数などを検査し、AZP に変更するなど検討する。

e. ステロイド製剤

i. 作用機序

IL-1, IL-6 放出を直接的に、IL-2 放出を間接的に抑制するとともに、非特異的免疫抑制および抗炎症、単球遊走阻害、抗体産生抑制の作用をもつ。

ii. 用法

1) プレドニゾロン

成人には、初回量として、1 日 20~60 mg (0.4~1.2 mg/kg) を 1~4 回に分けて経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。小児では成長障害の原因となるため可能な限り 3~6 ヶ月以内に中止できるようにする。乳幼児期は使用しない施設もある。

2) メチルプレドニゾロン

ドナーに執刀直前に 20 mg/kg 静脈内投与する。レシピエント側には大動脈遮断解除直前に 10 mg/kg 静脈内投与し、術後には 2.5 mg/kg を 8 時間ごとに計 3 回、静脈内投与する。

iii. 副作用

感染症 (ウイルス、細菌、真菌、原虫、寄生虫などによる感染症) に注意し、抗生物質などによる適切な処置を行う。

移植後早期の比較的多量のステロイド使用により耐糖能障害が悪化した場合にはインスリンを一時的に使用する。

消化性潰瘍および穿孔、高用量使用での精神変調やうつ状態、骨粗鬆症、大腿骨および上腕骨などの無菌性骨頭壊死、満月様顔貌、皮膚症状 (ざ瘡、多毛、脱毛など) などに注意する。

f. その他の免疫抑制薬 (生物製剤)

心臓移植待機中や移植後腎機能障害例に対する抗 CD25 モノクローナル抗体のバシリキシマブ、メチルプレドニゾロンパルス無効例への抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (ATG)、抗体関連型拒絶反応 (antibody mediated rejection; AMR) の治療薬として抗ヒト CD20 ヒト・マウスキメラ抗体であるリツキシマブが臨床現場では使われるが、現在、心臓移植に関して保険適用になっていない。詳細は文献^{195, 196)}や成書を参照されたい。

3.1.2

服薬管理

服薬管理は心臓移植治療を長期にわたり成功に導くためのきわめて重要な要素である。患者は一生免疫抑制薬を服用することをはじめとして、内服治療に関する多くのことを理解する必要がある。そのためには、移植後の入院中から、退院後外来通院時においても、各領域の専門家からなる多職種チームによる患者管理へのアプローチが求められる¹⁹⁷⁾。

移植後の服薬管理に関しては、拒絶と感染の予防を主眼とし、そのために必要なさまざまな薬剤による副作用への対処の観点から、薬剤部、感染管理部、そして、栄養管理部の専門家からの情報供与が重要である。

服薬指導に含まれるべき内容は、1) 薬の必要性、ならびに効果と副作用の理解、2) 服用する薬の種類、量、回数、投与方法に加え、正確な服用時刻についての理解、3) 前節(3.1.1 免疫抑制薬)に記載された薬剤について血中濃度モニタリングが必要な薬剤とそうでない薬剤の違いの理解、4) 血中濃度測定が必要な薬剤に関する採血時間の理解、5) それぞれの薬剤について予定されている服用期間の理解、6) 服用量の自己調整や自己判断で中断をしてはならないことの理解、7) 嘔吐、下痢、発熱などの体調変化によって薬剤の吸収と代謝に変化が生じることの理解、8) 飲食物、追加薬剤が免疫抑制薬の効果に影響を与えること、とくに追加薬剤が移植施設以外で処方された場合に、薬剤の相互作用により免疫抑制薬の血中濃度が変動し、腎機能が悪化することもあるため、地域の医療者は移植施設と密に連携を図ることが必要である¹⁹⁸⁾。

とくに、解熱消炎鎮痛薬は肝腎機能障害を惹起すること、抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬は白血球数や血小板数を減少させたり、免疫抑制薬の血中濃度を増減させたりすることがあるため注意を要する(前項参照)。ほかにも、地域の医療者により薬剤の変更がなされた場合には移植施設に通知することが必要である。

服薬アドヒアランス(内服遵守)が心臓移植後の長期予後を左右するが、その評価法について確固たる方法があるわけではない。評価の精度を高めるためには、患者本人、あるいは、家族からの報告と血中濃度測定や臨床上的判断を組み合わせることが推奨される¹⁹⁹⁾。

とくに小児期に心臓移植治療が行われた場合、成人への移行期における服薬アドヒアランスの低下が問題になることが多い¹⁷⁵⁾。その場合には、心臓移植を必要とした原疾患のことからその後の臨床状態に関することまで、患者本人への教育を繰り返し実施し、長期的な免疫抑制薬の影響

と留意すべきライフスタイルなどについて理解を深めてもらうとともに、自己管理に対する自己の責任感を高められるよう指導することが求められる²⁰⁰⁾。

3.2

感染症の予防

心臓移植後の感染症は、移植後の主要な死亡原因のひとつであり、とりわけ移植後30日以降1年以内の死亡原因のなかでは1/3程度と、死亡原因のなかで最多である^{11a)}。心臓移植後の感染症の特徴として、各時期によって原因となる病原体や発症機序が異なる点あげられる。移植術後30日以内の急性期は、一般の開心術後の合併症としての感染症が主であり、細菌や真菌による手術創部の感染、肺炎、尿路感染が多い。一方で30日以降は免疫抑制療法に伴う感染症が多いのが特徴であり、内因性の病原体の活性化やドナー由来の病原体による感染症への注意が必要である。とくに、CMV、EBウイルス、肝炎ウイルスなどが問題になりやすい。免疫抑制下でのこれらの感染症は、初期症状が非特異的で診断が遅れがちであるうえにそれ自身が重篤になりやすいことから、早期診断と治療がきわめて重要である。

a. ワクチン接種

心臓移植後は生ワクチンの接種は原則禁忌となることから、移植までのあいだに麻疹、水痘、ムンプス、風疹については未接種であれば積極的に接種を勧めるべきである²⁰²⁾。一方でインフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチン、B型肝炎ウイルスなどは不活化ワクチンである。とくにインフルエンザワクチンについては心臓移植後も接種を見合わせる特別な理由がない限り接種が推奨される²⁰³⁾。

b. 心臓移植前の感染スクリーニングと対策

心臓移植レシピエントは移植手術までに長期の入院を要していたり補人工心臓(VAD)を長期間装着していることが多く、鼻腔、咽頭、喀痰、VADの脱送血カニューレやドライライン挿入部の細菌培養と感受性検査を定期的に行っておくとともに、移植手術直前にも同様の評価を行う。また口腔内衛生にも留意し、齲歯や歯周炎についても定期的に評価と治療を行っておく。

c. 周術期の感染症予防と管理

心臓移植周術期の感染症の病原体としては細菌と真菌が重要である。通常的心臓手術と同様にグラム陽性球菌および陰性桿菌をターゲットとして予防的な抗生物質の投与を行う。ただし、術前の各種培養の結果を確認し、とくに慢性のVAD関連細菌感染を合併している場合には、術前の細菌培養と薬剤感受性を参考にした上で適切な抗生物質の選択を心がけ、必要であれば抗MRSA薬の投与も考える。

VAD 装着に関連して真菌感染を合併している場合には、アゾール系抗真菌薬の投与を行うことは妥当と考えられるが、薬物相互作用による CNI の血中濃度の変動には注意が必要である。近年公表された深在性真菌症の診断と治療のガイドライン 2014 では、VAD 後心臓移植症例はカンジダ症の高リスクと考え、抗真菌薬の予防投与を推奨している (表 13)²⁰⁴。さらに術後早期は無菌室もしくは集中治療室に患者を隔離して管理し、医療従事者はマスク (必要と判断される場合には、キャップ、ガウンなども) を着用して手指消毒を行うなど感染の伝播に留意すると同時に、早期の人工呼吸離脱とドレーンや留置カテーテルの抜去を心がけるべきである。

d. 術後の感染症予防と管理

i. 感染症予防の指導

免疫抑制療法下のレシピエントは、自然の防御機構が抑えられ感染を起こしやすい。毎日体温を測定し、38.0°C 以上の発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難などを伴う呼吸器症状、嘔吐、下痢などの消化器症状が現れた場合はすぐに報告するよう指導する。

感染者との接触を避けるため、人混みのなかに行く場合や病院受診の際はマスクを使用し、うがい、手洗いを励行する。

ペットについてはトキソプラズマ感染の危険もあるため、前もっての相談が必要であり、湿潤、建物解体などの場所には真菌感染予防のため長時間留まらないように注意する。

観血的歯科処置を受ける場合は、感染性心内膜炎を予防する目的であらかじめの抗生物質投与が必要である。

ii. サイトメガロウイルス (CMV)

CMV 感染は心臓移植後にもっとも問題となりやすい日和見感染のひとつである。ドナー心や輸血製剤由来であることもあれば、内因性のウイルスの再活性化によることもある。したがって CMV 抗体陰性患者 (R-) はもちろん、抗体陽性患者 (R+) でも臨床的に問題になる可能性がある。CMV 感染は潜在的な感染のみで症状や臓器障害をきたさないこともあれば、発熱や白血球減少、血小板減少などの症状を伴う場合、さらには間質性肺炎、消化管の潰瘍や炎症、網膜炎や脳炎などの臓器障害を伴い致命的となる場合

もある。また間接的な影響として、急性拒絶反応や他の日和見感染、さらには慢性期の CAV との関係も示唆されている²⁰⁵。

CMV 感染への対処法としては、予防的治療 (prophylactic therapy) と、定期的に CMV 抗原血症 (アンチゲネミア法) や real-time PCR 法による CMV-DNA 血症を評価 (保険非適用) し、感染が生じた場合に速やかに抗ウイルス薬の投与を開始する先制治療 (preemptive therapy) の二つの考え方があり、移植施設によって異なっている。海外では、CMV 抗体陽性のドナー心 (D+) が抗体陰性のレシピエント (R-) に移植された CMV 抗体ミスマッチ症例 (D+ R-) の場合には CMV 感染症の高リスク群と考え、3~6 ヶ月の予防的治療が推奨されている²⁰⁶。

予防的治療にあたっては表 14²⁰⁷ に示すようにガンシクロビル 5 mg/kg/日の静脈内投与を 1~3 ヶ月間、あるいはバルガンシクロビル 900 mg/日の投与を CMV 抗体陽性患者 (R+) に対しては 3 ヶ月、抗体陰性患者 (R-) に対しては 3~6 ヶ月間行う (ただし、わが国ではバルガンシクロビルの予防的投与については保険適用が認められていない)。施設によっては早期に抗 CMV γ グロブリンを併用することもある。その後は 1~2 週ごとに CMV 抗原もしくは DNA の定量を行い、一定の量を超えた場合にはガンシクロビルもしくはバルガンシクロビルの治療用量 (表 14)²⁰⁷ の投与を最低 2 週間行い、抗原の陰性化を 2 回連続で確認するまで継続する。どちらの薬剤も、投与量については腎機能によって調整が必要である点と顆粒球減少症などの副作用の出現に注意する必要がある。予防的治療の問題点として、治療を終了した後に約 3 割の患者で遅発性 CMV 感染が生じることが報告されており²⁰⁸、抗ウイルス薬を終了した後も 8~12 週間は CMV 抗原血症や CMV-DNA 血症の監視を継続する必要がある。一方で、先制治療の場合には移植後 3 ヶ月は CMV アンチゲネミアもしくは CMV-DNA を毎週評価し、施設ごとの陽性基準を超えた場合には臨床症状や徴候がなくとも治療を開始する。

CMV に対する抗ウイルス薬の長期投与の弊害として、前述の副作用に加えて薬剤耐性ウイルス出現の問題があげられる。ガンシクロビルやバルガンシクロビルが顆粒球減

表 13 カンジダ症の予防的治療法

・フルコナゾール (FLCZ)	100~200 mg /kg / 回 1 日 1 回経口または静脈内投与 (小児: 6~12 mg / kg / 回 1 日 1 回 静脈内投与または経口投与)
・ミカファンギン (MCFG)	50 mg / 回 1 日 1 回点滴静注
・カスポファンギン (CPFG)	50 mg / 回 1 日 1 回点滴静注
・リボソームアムホテリシン B (L-AMB)	1~2.5 mg / kg / 回 1 日 1 回点滴静注

(深在性真菌症のガイドライン作成委員会, 2014²⁰⁴) より改変)

表 14 心臓移植後患者におけるサイトメガロウイルス (CMV) 感染症の予防および治療

推奨予防法	先制治療
バルガンシクロビル 経口 900 mg / 回, 1 日 1 回 ガンシクロビル 静注 5 mg / kg / 回, 12 時間ごと CMV 用 γ グロブリンを追加してもよい	CMV の PCR もしくはアンチゲネミア測定 1 回 / 週, 移植後 3 ヶ月間モニタリング CMV のウイルス量もしくは抗原量が施設の基準を超えた場合 バルガンシクロビル 経口 900 mg / 回, 1 日 2 回 ガンシクロビル 静注 5 mg / kg / 回, 12 時間ごとを最低 2 週間, 2 回陰性が確認できるまで
推奨投与期間 D+ / R- : 3 ヶ月, ただし 6 ヶ月まで延長もありうる R+ : 3 ヶ月 D- / R- : CMV 予防は不要だがアシクロビルによる単純ヘルペスウイルス (HSV) 予防を行う	

D: ドナー心, R: レシピエント
(Beam E, et al. 2012²⁰⁷) より改変)

少の副作用のために投与困難な場合や、投与を継続していてもウイルス量が増加して薬剤耐性が疑われるような場合には、ホスカルネットや cidofovir (国内未承認) の投与を考慮する。

iii. エプスタイン・バー (EB) ウイルス

EB ウイルスはおもにリンパ球 B 細胞内に感染し、B 細胞の無制限な増殖を誘導する。通常はこのような増殖はホストの細胞性免疫により制御されているが、心臓移植後の細胞性免疫抑制状態下においてはその制御機構が破綻して B 細胞の無制限な増殖による PTLD を発症することがある。日本では多くの成人レシピエントは既感染で抗体を有しているが、持続的な潜伏感染の状態にあり、免疫抑制状態下でウイルスが再活性化することによって発症する。一方、若年者や小児では抗体を有していないレシピエントも比較的多く、EB ウイルス抗体ミスマッチ症例では初感染により PTLD を発症する危険性がありとくに注意が必要である。また抗 CD3 (OKT3) モノクローナル抗体を使用した場合や CMV 感染も PTLD の高リスク群となることが報告されている²⁰⁹⁾

PTLD は伝染性単核症に類似した多クローン性リンパ増殖症から、単クローン性のリンパ増殖をきたし悪性化することもあるなど多彩な病態をとり、障害される臓器によって、症状や徴候も発熱やリンパ節腫大から下痢、嘔吐、腹痛、消化管出血や呼吸困難、肝障害、腎障害、さらには血球貪食症候群と多彩である。EB ウイルスの活動性のモニタリングには EB ウイルス DNA 定量を定期的に行うことが推奨されているが、その頻度や治療を開始するウイルス量については確固としたエビデンスは認めない。アシクロビルやガンシクロビルなどの抗ウイルス薬の予防的投与が行われることもあるが、現時点ではその有効性を示唆するエビデンスは確立されていない²¹⁰⁾。PTLD が疑われた場合には、超音波検査、CT、MRI などにより胸腹部、骨盤

内の腫瘍やリンパ節の腫脹などの検索を行い、確定診断のために生検を行う。ガリウムシンチグラフィや FDG-PET なども臓器検索には有用である。治療については、まず免疫抑制薬の減量や中止の検討が優先される。抗ウイルス薬としてはガンシクロビルの単独投与もしくは γ グロブリン製剤との併用投与が行われることが多い。治療抵抗性あるいはモノクローナルな PTLD に対しては、悪性リンパ腫に準じた CHOP 療法 (シクロホスファミド + ドキソルビシン + ビンクリスチン + プレドニゾロン) や抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブの投与を検討する。

iv. その他のヒトヘルペスウイルス

単純ヘルペスウイルス (HSV)、水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) などはいずれも初感染に引き続いて潜伏感染の状態にあり、免疫抑制療法下での再活性化により有症候性となる。これらのウイルスに関してはルーチンでの定期的なモニタリングは推奨されていない²¹¹⁾。これらのウイルス感染症では CMV 感染症に対する抗ウイルス薬の予防投与が同様に有効であることが証明されているが、CMV 感染症の予防が行われていない場合にはアシクロビルやバラシクロビルの予防投与が推奨されている (表 15)²¹²⁾。

v. ニューモシスチス・イロベチイ、トキソプラズマ

ニューモシスチス・イロベチイは、従来免疫力の低下した患者に発症するカリニ肺炎 (Pneumocystis carinii pneumonia) とよばれていた肺疾患の病原体である。この病原体は以前は原虫と考えられていたが、その後の解析で真菌の一種と分類されることとなり、それに伴ってかつてのカリニ肺炎はニューモシスチス肺炎とよばれるようになった。いったん発症すると重症化する危険性も高いことから、術後早期より予防的治療が推奨されている。一般的にはスルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤の予防投与が推奨されている。ST 合剤はトキソプラズマ感染症の予防にも有効とされている²¹³⁾。サルファ剤アレル

表 15 単純ヘルペスウイルス (HSV) 予防法

予防治療	コメント
・サイトメガロウイルス (CMV) 予防 ・アシクロビル 400～800 mg / 回 経口 1 日 2 回 ・バラシクロビル 500 mg / 回 経口 1 日 2 回	最低 1 ヶ月は継続 拒絶反応に対する治療を行った場合 再発を繰り返す場合 口唇：低用量 陰部もしくは眼球：高用量

(Wilck MB, et al. 2013²¹²) より抜粋)

ギーやグルコース -6- リン酸脱水素酵素欠乏症の患者では、予防法としてペンタミジンの吸入などを考慮する⁸⁰。予防期間としては 6～12 ヶ月が推奨されている。

vi. 肝炎ウイルス

B 型肝炎ウイルス (HBV) や C 型肝炎ウイルス (HCV) については、近年移植後の再活性化が報告されている⁷⁷。移植後のこれらの肝炎ウイルスの再活性化は劇症化する危険性が高いことから、定期的なモニタリングが必要である。HBV に関しては HBs 抗原、HBs 抗体に加えて HBe 抗体の測定も行うべきであり、レシピエントがこれらのいずれかが陽性の HBV のキャリアや既感染者の場合には定期的に HBV-DNA 定量を行い、専門医に相談のうえ核酸アナログの投与の適応について検討する必要がある⁷⁸。HCV 抗体陽性の場合には HCV-RNA の測定を行う必要がある。

vii. HTLV-1

近年、生体腎移植や肝移植において、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染ドナーからの移植あるいは HTLV-1 陽性のレシピエントにおいて、移植後早期に HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) や成人 T 細胞白血病 (ATL) の危険性が高くなる可能性が報告されている^{214,215}。ドナーおよびレシピエントが HTLV-1 抗体陽性の場合には、厳重な経過観察が必要である。

3.3

遠隔期の合併症

3.3.1

急性拒絶反応

a. 拒絶反応の臨床所見

i. 急性拒絶反応 (急性細胞性拒絶反応 [ACR])

心臓移植では定期的な心内膜心筋生検による拒絶反応の診断が行われている。心内膜心筋生検における軽度の急性拒絶反応は臨床的には無症状であり、身体所見や血液生化学検査に特異的所見はない。心不全症状は通常、中等度以上の拒絶反応で認められる。拒絶反応においては免疫系が活性化されるので、種々の免疫系のマーカーが拒絶反応の指標として測定されている。

心電図所見については単電極プローベを使用したピーク

電圧の推移の検討や、心筋電極を用いた拡張期刺激閾値、不応期の変動、伝導速度の測定など、さまざまな検討が行われているが、信頼性のある方法はまだみられない。しかし、慢性期の拒絶反応の診断については、冠動脈硬化性病変を伴う頻度が多くなるため、心電図所見の重要性が増すものと考えられる。

心臓超音波では、拒絶反応に合併した心筋間質の浮腫の結果として左室壁の肥厚や心筋重量の有意な増加、左室拡張期コンプライアンスの減少に関連した早期の拡張機能の変化が急性拒絶反応で認められる。組織ドプラ法を用いた解析も報告されている。

心内膜心筋生検が困難な小児の心臓移植例では、心臓超音波は比較的有用である。左室の収縮および拡張の動的機能、壁厚、拡張期の静的特性、僧帽弁閉鎖不全の程度、心嚢液の貯留の有無などの変化を指標化して拒絶反応の程度を推定する。

MRI は、急性拒絶反応に伴う組織水分の増加の結果としてプロトン緩和時間の遷延 (とくに T2 の遷延) や左室壁厚の増加を示し、中等度以上の急性拒絶反応を検出するのに有用であるが、軽度の拒絶反応を検出したり、移植後 1 ヶ月以内の拒絶反応を検出したりするには不十分で信頼度も低い。

ii. 抗体関連型拒絶反応 (AMR)

AMR は一般的には心臓移植手術後、虚血による心機能への影響がなくなった後に出現し、心筋生検で後述の組織学的所見が認められると AMR と診断される。患者血清にドナー特異的抗体が存在しているか否かを検索する。ドナー特異的リンパ球がない場合には、移植後に抗 HLA 抗体 (panel reactive antibody; PRA) 検査を行い、PRA 値を測定する。PRA 検査で AMR を確定診断することはできないが、AMR のスクリーニングとしては有用である。

iii. 移植心冠動脈病変 (CAV, 慢性拒絶反応)

CAV は臨床的には急激に症状が出現することもあり、致死性不整脈や心筋梗塞、突然死などきわめて重篤な結果をもたらす。心臓移植患者では、心臓への交感神経支配が切断されているため、通常、狭心症様の症状は認められない。臨床症状が出現するのは、大部分の患者では CAV がかな

り進行した段階である。CAVを早期に発見するには、定期的な冠動脈造影や冠動脈血管内超音波法（IVUS）などによる冠動脈の評価が必要である。

b. 心内膜心筋生検による移植心の拒絶反応判定

心筋生検は心臓超音波、MRIなどに比較して侵襲的検査ではあるが、移植患者の術後のモニタリングとしてもっとも情報量の多い確立された診断法である²¹⁶⁾。

心臓移植における拒絶反応は、術直後に出現する超急性拒絶反応、移植後数週間から2年以内出現しやすい急性細胞性拒絶反応（acute cellular rejection; ACR）、さらに遠隔期に認められるCAV（以前は慢性拒絶反応とよばれていた）に分類されることが多い²¹⁷⁾。超急性拒絶反応は移植後1週間以内出現するものを指すことがあるが、そのほとんどは患者のもつ液性抗体によるAMRである^{218, 219)}。日本では移植待機中の輸血（とくに血小板輸血）、VADの装着などにより、移植前に各種抗原に感作を受けている患者が心臓移植を受けることが多いため起こりやすいともいわれている。国際心肺移植学会（International Society for Heart & Lung Transplantation; ISHLT）でもAMRを念頭に置いた分類を提案するようになった²¹⁷⁾。

i. 超急性拒絶反応（hyperacute rejection）

超急性拒絶反応は非常にまれであるが、血液型不適合例、リンパ球交差試験陽性例、あるいは血管内皮細胞の特異抗原に対する抗体を有する患者などで起こる。移植心は血流再開後急速に暗紫色に変色し、心室の拡張や心室不整脈を呈して無収縮になることもある。組織学的には著しい間質への出血を示し、好中球浸潤を伴っている。小血管には赤血球が充満し、ときにフィブリン血栓を含んでいる。

ii. 急性細胞性拒絶反応（ACR）（図18）

ISHLTから、心内膜心筋生検による移植心の急性細胞性拒絶反応について診断基準が提唱されている（表16）²¹⁷⁾。この診断基準に従うことにより世界中で同じ診断が可能となり、治療に反映されている。2004年度にISHLTは、1990年のもの²²⁰⁾より一層単純化された新たなgradingを発表した²¹⁷⁾。これはレシピエントからの心筋生検は右室中隔壁から2、3mm大の組織を4～6個採取して標本とする。採取する個数は、拒絶反応の診断の偽陰性率が3個の場合で5%、4個で2%にみられたという報告に基づいている²²¹⁾。移植後8週間以内では、採取した生検組織の1個をOCTコンパウンドで凍結し、抗体関連拒絶反応を判定するために、免疫グロブリン、補体（C4d, C3d）について凍結標本にて免疫蛍光抗体法を行う。蛍光染色が不可能な場合は、パラフィン包埋による免疫組織化学でも可能である。残りの3個以上の生検組織は10%緩衝ホルマリンにて加温固定し、パラフィンに包埋する。パラフィン

切片は、組織の深さを最低3段階変え、各レベルで3枚ずつ作製する²²²⁾。ACRの診断は一般的にヘマトキシリン・エオジン（HE）染色標本で行うが、マッソントリクローム（Masson's trichrome）染色も併用する。この染色は、線維化や心筋細胞傷害の識別に非常に役立つ。心内膜心筋生検は、通常、手術後7日目～3週間は毎週施行、以降は2週間ごと、4週間ごと、8週間ごとと延ばしていき、6ヵ月目以降は90日ごとに、1年後からは6～12ヵ月ごとに施行する。拒絶反応が認められた場合は治療1～2週間後に治療効果判定のため、追加の心筋生検を行う。

iii. 抗体関連型拒絶反応（AMR）（表17）²¹⁹⁾

急性拒絶反応といえば細胞性拒絶反応を示すことが多いが、液性抗体が移植心を傷害するAMRも約3～15%に出現する²¹⁸⁾。一般的には移植時の虚血の影響が消失して以降、血行動態が破綻するような心不全となった場合に、心筋生検でISHLTの示すような組織学的所見²¹⁷⁾が出現したときAMRと診断される（図19）。AMRは移植後4週間以内出現する可能性が高いが、まれにそれ以降でも起こることがある。光学顕微鏡的には内皮細胞の腫大や血管内のマクロファージの集簇、血管炎および出血を示し、リンパ球浸潤はほとんど認められない。AMRは液性抗体保有が男性よりも多いとされる女性のレシピエントに出現する頻度が高いといわれている²²³⁾。AMRはCAVと関連するともいわれ、遠隔期まで注意深い観察が必要である²¹⁸⁾。2015年の、臓器移植成績を評価する国際基準を決めるパンフ会議でも、現行の分類からの変更はなかった。

iv. 生検標本の個数、Quilty効果

1) 生検標本の個数

サンプリングエラーの可能性を少なくするために、心筋組織が50%以上を占める生検標本が少なくとも4個は採取されている必要がある。心内膜心筋生検は頻回に施行され、標本採取部位が比較的一定しているため、採取標本の大部分が以前の生検部位の線維化巣であったり修復過程の肉芽組織であることがある。

2) Quilty効果

局所的で心内膜に局限したリンパ球の密な隆起性の集簇像を指すが、心内膜を超えて心筋層への浸潤所見を示すこともある。急性拒絶反応に合併している場合も合併していない場合もある。浸潤細胞は主としてT細胞であるが、マクロファージやB細胞も含まれ多彩である。新生血管も含まれる。拒絶反応とは関連がないといわれており、自然消退することもある（図20）。

3.3.2

移植心冠動脈病変（CAV）

ISHLTの統計^{11a)}によると、心臓移植後の1年生存率は

表 16 ISHLT による急性細胞性拒絶反応 (ACR) の分類

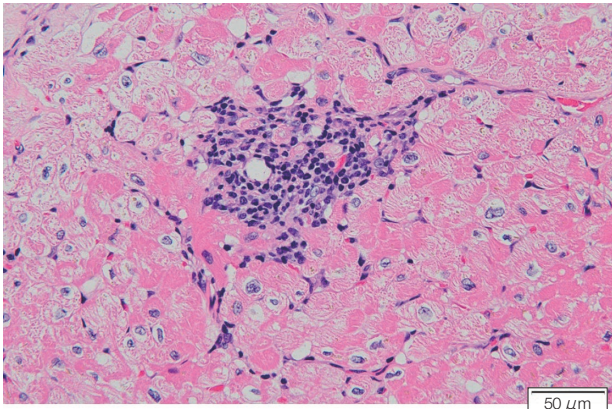
ISHLT 2004		ISHLT 1990		写真
Grade 0R	炎症や心筋細胞傷害を示す所見なし	Grade 0	所見なし	
Grade 1R, mild	間質または血管周囲性炎症細胞浸潤を認めるが、心筋傷害像が1カ所までのもの	Grade 1, mild A—Focal	局所的な血管周囲への大型リンパ球浸潤が1カ所以上で認められるが、心筋細胞傷害は認められない	図 18a
		B—Diffuse	びまん性に炎症細胞浸潤が広がるが、心筋傷害像を伴わない	図 18b
		Grade 2, moderate (focal)	心筋傷害像を伴う炎症細胞浸潤が1カ所まで	
Grade 2R, moderate	心筋傷害像を伴う炎症細胞浸潤を2カ所以上認めるもの	Grade 3, moderate A—Focal	心筋傷害像を伴う多発性炎症細胞浸潤を認めるもの	図 18c
Grade 3R, severe	びまん性に炎症細胞浸潤を認め、心筋傷害像も多数伴うもの(浮腫、出血、血管炎を伴うこともある)	B—Diffuse	多発性、融合性に心筋傷害像を伴う炎症細胞浸潤を認めるもの	図 18d
		Grade 4, severe	びまん性に多型の炎症細胞、広範囲な心筋傷害像がみられ、浮腫、出血、血管炎を伴うこともある	

(Stewart S, et al. 2005²¹⁷⁾ より)

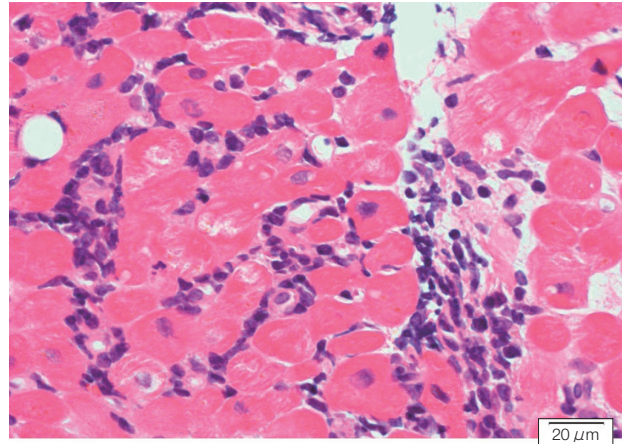
表 17 ISHLT による抗体関連型拒絶反応 (AMR) の病理学的診断

Grade	定義	所見	写真
pAMR 0	Negative	組織学的、免疫病理学的所見のないもの	
pAMR 1 (H+)	Histopathologic AMR	HE 染色でのみ AMR を示す組織像(内皮細胞の腫大を伴う毛細血管内にマクローファージの充満)を認めるが、免疫染色では陽性像がない	図 19a
pAMR 1 (I+)	Immunopathologic AMR	組織変化に乏しく、免疫染色でのみ陽性像を認める。C4d, CD68 (パラフィン標本を推奨), C3d (凍結標本を推奨)	図 19b
pAMR 2	Pathologic AMR	HE 染色、免疫抗体法の両方で AMR 陽性所見を認めるもの	
pAMR 3	Severe pathologic AMR	まれである。間質への出血、毛細血管の破綻、多彩な炎症細胞浸潤、内皮細胞傷害、著明な浮腫を認め、かつ免疫病理学的所見を認める。血行動態は破綻し、臓器予後は不良を示唆する。	

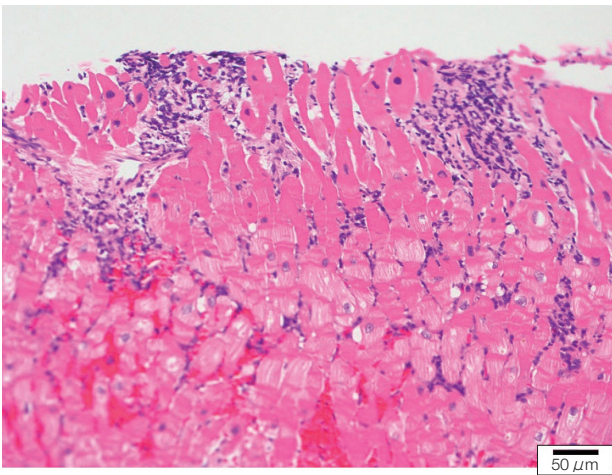
(Berry GJ, et al. 2013²¹⁹⁾ より改変)



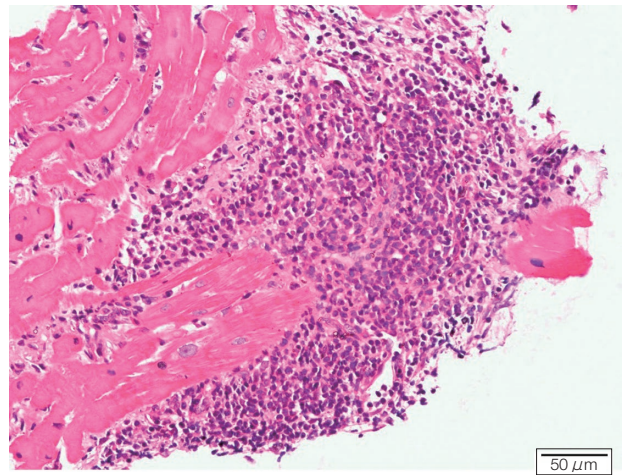
a: G1R (G1A, 1990): リンパ球による心筋破壊はない



b: G1R (G1B, 1990): リンパ球は心筋細胞周囲に広がるが破壊はない



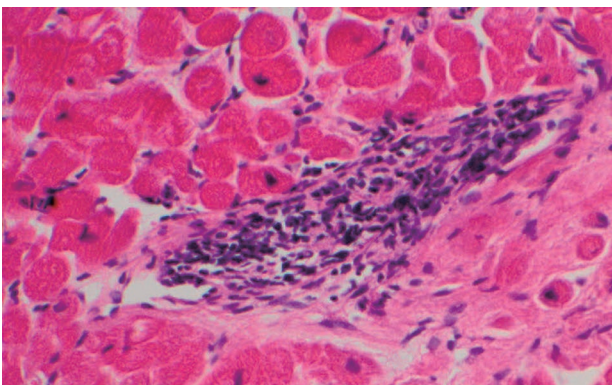
c: G2R (G3A, 1990): 2カ所以上の心筋細胞破壊



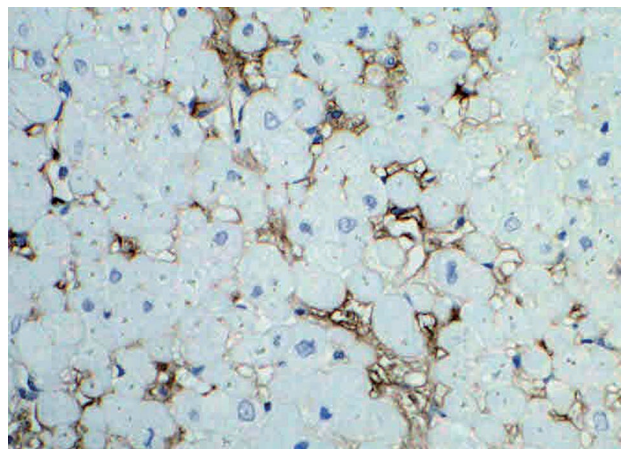
d: G3R (G3B, 1990): 広範な心筋細胞破壊を伴う炎症

図 18 心内膜心筋生検による移植心の急性細胞性拒絶反応の判定

グレードは ISHLT による 2004 年度の改訂グレード (括弧内は 1990 年のグレード), 表 16 参照.



a: pAMR 1 (H+): 小血管内での内皮の増殖



b: pAMR 1 (I+): 内皮細胞に C4d が陽性 (パラフィン免疫染色)

図 19 病理学的診断による移植心の抗体関連型拒絶反応の判定

グレードは ISHLT による 2013 年度のグレード.

約80%、5年生存率は約70%と良好な成績であるが、その後の生存曲線をみると直線的な右下がり（毎年3~4%の低下）を形成している。この主たる原因がCAVである。

a. 名称と病理学的特徴

この病変の呼称は多くある²²⁴⁾が、CAVという名称が一番多く使われている。本症は、後述するように冠動脈内膜への炎症、移植後に増強する動脈硬化危険因子により発症、増悪すること以外に、ドナー心由来の動脈硬化性変化も包括される。そのことを考えると、CAVという呼び名が妥当と考えられる。また、急性拒絶反応や感染症が一番問題となる急性期から一段落した慢性期に問題となることから「いわゆる慢性拒絶反応」といわれることもある。

CAVは、その病理学的所見、つまり移植心の心外膜冠動脈から心筋内動脈に至るびまん性で進行性の冠動脈内膜肥厚が特徴的である。粥状冠動脈硬化症と類似点もあるが、CAVでは、びまん性で末梢の冠動脈まで侵されるのに対し、粥状冠動脈硬化症では、冠動脈の所々が限局的に侵される(表18)²²⁵⁾。そのため内腔を映す通常の冠動脈造影では病変を確定できず、内膜肥厚を確認するためにはIVUSが有用である(図21)²²⁶⁾。CAVでは、ほとんどの血管がびまん性に侵されるため、ある血管の支配領域に虚血を生じても、他の部位から側副血行路は発達しにくい。粥状冠動脈硬化症より石灰化は少ないが、進行したCAVではある程度認められる。内弾性板は粥状冠動脈硬化症ではしばしば断裂しているが、CAVでは保たれている(図22)²²⁶⁾。CAVでは発症原因である内膜の炎症として細胞浸潤/血管炎が認められるが、粥状冠動脈硬化症ではまれである。またCAVでは静脈にも病変が存在するのに対し、粥状冠動脈硬化症では認められない。進展速度は、粥状冠動脈硬化症が年単位で進行するのに対し、CAVでは月単位に進展することもまれではない。

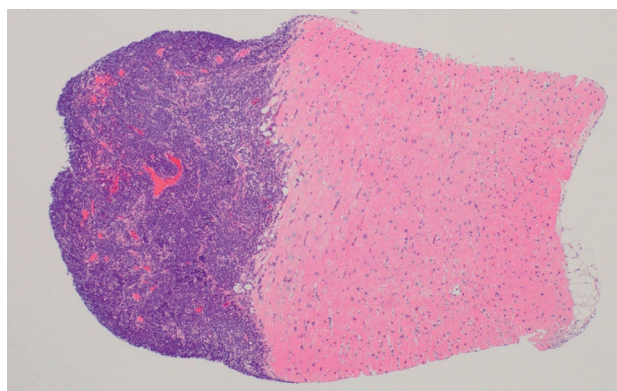


図20 Quilty 効果 限局隆起性のポリクロールな炎症細胞浸潤

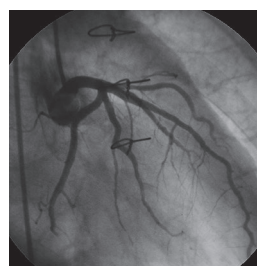
b. 発症・進展メカニズム

CAVの発症・進展には炎症が関与する²²⁷⁾。冠動脈内膜に傷害をきたす原因は、免疫学的と非免疫学的に分けて考えられる。免疫学的要因には、細胞性および抗体関連型(液性)拒絶反応、CMV感染などがあげられ、非免疫学的要因としては、脳死時(とくにクモ膜下出血)の大量カテコラミン放出、移植手術時のドナー心虚血と再灌流障害、移植後高血圧、移植後耐糖能異常、移植後脂質異常症、また高齢ドナーなどがあり、それらが総合的に本病変を形成する²²⁸⁾。

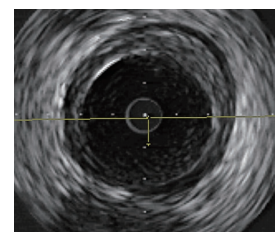
表18 移植心冠動脈病変と粥状冠動脈硬化症の相違点

	移植心冠動脈病変	粥状冠動脈硬化症
部位	びまん性, 末梢性	限局性, 中枢性
血管内膜増殖	求心性 (concentric)	偏心性 (eccentric)
側副血行路	最低限あり	よく発達
石灰化	まれ	しばしば認める
初期変化	平滑筋細胞増殖	脂肪線条
内弾性板	保たれる	しばしば断裂
内膜のリンパ球	しばしば	認めない
Tリンパ球の局在	内膜下	粥腫の端
内膜のMHCクラスII	発現あり	発現なし
細胞浸潤/血管炎	ときどき	なし

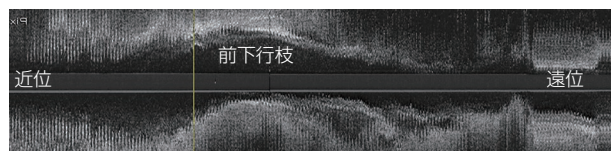
(Hosenpud JD, et al. 1992²²⁵⁾ より改変)



左冠動脈造影 (第一斜位)



下図の矢印部 (AHA#6) での断面像



前下行枝のIVUS像

図21 血管内超音波法 (IVUS) でとらえられた血管内膜肥厚 心臓移植2年後の46歳例の左冠動脈造影第一斜位(図左上)と血管内超音波法 (IVUS) 所見(図右上と下)。冠動脈造影では壁の不整をわずかに認めるのみであるが、IVUSでは冠動脈近位部から遠位部にわたり全周性の内膜肥厚が生じていることがわかる。(松田暉ほか, 2012²²⁶⁾ より)

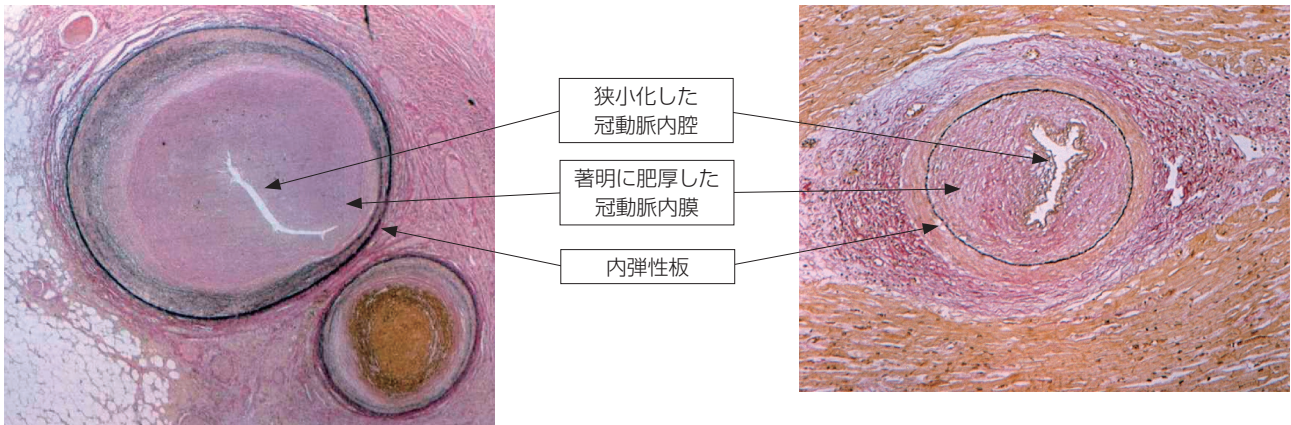


図 22 移植心冠動脈病変（いわゆる慢性拒絶反応）の病理組織像（剖検心，エラスチカ・ワンギーソン染色）

冠動脈近位部（左図）のみならず，心筋内の冠動脈にも著明な内膜肥厚が認められる．両者とも内弾性板は保たれている．血管内腔はごくわずかに残っているだけである．
（松田暉ほか，2012²²⁶）より

c. 診断

CAV は，移植後経過とともに冠血管内膜が肥厚してくるびまん性狭窄で，移植心の慢性的虚血をきたす．虚血が生じた場合，通常は狭心痛などを認めるが，移植心では除神経のため狭心症の症状を呈さない．

i. 冠動脈造影

CAV の病変はびまん性のため，おもに心外膜冠動脈の内腔を描出する通常の冠動脈造影では本病変をとらえにくい場合があるが，ある程度年数が経過した例では，びまん性狭窄に限局性狭窄が付加されてくることも多い．ISHLT は CAV を冠動脈造影所見により 4 タイプに分けており（表 19）^{228a}，予後と多少関係がある²²⁹．冠動脈造影は，移植後のベースライン検査時に行い，その後は経年的に行う．

ii. 血管内超音波法（IVUS）

冠動脈造影は冠動脈内腔のシルエットをみるのに対し，IVUS は，血管内膜肥厚の状態を把握できる．ただし，冠動脈末梢までの検査は困難であり，IVUS から得られる情報と冠動脈造影像を合わせて CAV の程度を理解する必要がある．図 21²²⁶ に示すように，冠動脈造影では壁不整と

診断される冠動脈でも，IVUS で観察すると内膜肥厚が描画され，しかも横断面ばかりでなく縦断面に描画されることでびまん性であることがわかる．

CAV の IVUS による grading には，Stanford 分類²³⁰ がある．また IVUS を用いた多施設研究によると，心臓移植後 1 年間に 0.5 mm の冠動脈内膜肥厚を認める群は，5 年後の予後が肥厚を認めなかった群に比して悪い^{231, 232}）．

iii. 冠血流予備能

CAV は心筋内の細小動脈までびまん性に侵される病変であるため，冠血流予備能（coronary flow reserve; CFR）の検査は有用である．心臓移植患者の場合は，早いと移植後 2 年，慎重に治療していても 5 年を経過すると冠動脈内皮機能の低下が生じ，CFR 低下が認められる症例が出てくる²²⁸）．

iv. その他の非侵襲的検査

1) ドブタミン負荷心臓超音波

CAV の非侵襲的検査としてのドブタミン負荷心臓超音波は，冠動脈造影と IVUS との比較検討で，感度は 72～86%²³³，特異度は 91%²³⁴）と報告されている．

表 19 移植心冠動脈病変（CAV）の冠動脈造影による ISHLT 分類

ISHLT CAV ₀ （病変なし）：	造影上，病変なし
ISHLT CAV ₁ （軽症）：	造影上，左冠動脈主幹部狭窄 < 50%， あるいは冠動脈近位部または側枝の狭窄 < 70%，かつ心機能低下なし
ISHLT CAV ₂ （中等症）：	造影上，左冠動脈主幹部狭窄 < 50%， あるいは冠動脈近位部 1 枝または 2 系統の側枝の狭窄 ≥ 70%，かつ心機能低下なし
ISHLT CAV ₃ （重症）：	造影上，左冠動脈主幹部狭窄 ≥ 50%， あるいは冠動脈近位部 2 枝以上または全 3 系統の側枝狭窄 ≥ 70%， 心機能低下あり （左室駆出率 ≤ 45% [壁運動異常を伴う]），または拘束性血行動態あり

（Mehra MR, et al. 2010^{228a}）より改変）

2) 心臓 CT

64 列心臓 CT による CAV の評価については、感度 70～90%、特異度 92～99%、陽性的中率 71～89%、陰性的中率 70～99%^{235, 236)} と報告されている²³⁷⁾。

d. 治療

2000 年当初までは、CAV に対しては、その発生機序（免疫学的機序および非免疫学的機序）から、なるべく急性拒絶反応を発症させないように管理し、また粥状冠動脈硬化症の危険因子である高血圧、脂質異常症、耐糖能障害などをコントロールし、CMV 感染予防を行うことしか術がなかった。つまり危険（促進因子）をできるだけ少なくするしか方法がなかった。スタチンや抗血小板薬（アスピリン）は今でも多くの移植施設で使用されている²³⁸⁾。

経皮的冠動脈インターベンション（PCI）や冠動脈バイパス術（CABG）の血行再建術は、びまん性で末梢の冠動脈まで冒される CAV に対しては標準的治療になっていないが、PCI を施行する場合は、再狭窄回避を目的に後述する mTOR 阻害薬を内服した状態で、mTOR 阻害薬溶出ステントを使用することが推奨される²³⁹⁾。

現在、CAV に対して有用性が示されているものが mTOR 阻害薬である。2007 年の 3 月にわが国で承認されたエベロリムス（EVL）は、同じ mTOR 阻害薬であるシロリムスの誘導体であり、細胞質内の FKBP12 と複合体を形成し、その複合体が mTOR に結合しキナーゼ活性が抑制されることにより、造血細胞（T 細胞、B 細胞）、血管平滑筋細胞、酵母などで細胞周期を G1 期で停止させ S 期に進むのを妨げる。このような機序から増殖シグナル阻害剤（proliferation signal inhibitor; PSI）ともいわれている。大規模臨床試験では、アザチオプリンに比して冠動脈内膜肥厚を抑制するばかりでなく、移植後問題となる CMV 感染症も減らすことが報告されている¹⁸⁵⁾。

3.3.3

悪性腫瘍、移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）

a. 疫学

移植遠隔期における悪性新生物の発生率が高まることが

問題となっている。2015 年の ISHLT の統計によると、移植 5 年以後の死因としては悪性腫瘍がもっとも多く、20% 以上を占める。小児心臓移植後 10 年における悪性腫瘍の発生率は 10%、その大部分はリンパ腫であり、小児は成人にくらべ PTLD の発症率が高い。

b. 危険因子

悪性腫瘍発生の危険因子として、免疫抑制薬、男性、移植時年齢が高齢（とくに 60 歳以上）、再移植などがあげられる。また、ウイルス感染を合併すると腫瘍の発症リスクは高まるため、ヒトパピローマウイルス（子宮頸癌や陰癌）、ヒトヘルペスウイルス 8（カポジ肉腫）、肝炎ウイルス（肝癌）、そして EB ウイルスや CMV への注意が必要となる。

c. がん対策、検診

慢性期の免疫抑制薬は、悪性腫瘍リスクのある患者では最小限の投与量にするよう努める。皮膚癌の予防策として日焼け防止対策が有用である。悪性腫瘍の早期発見、早期治療にはがん検診が重要である（表 20）^{239a)}。移植後に固形腫瘍を発生した場合には CNI 減量を余儀なくされ、抗腫瘍効果を期待した mTOR 阻害薬の併用や変更の有用性が期待される。

d. PTLD の定義と危険因子

PTLD は、移植後の免疫抑制状態を背景にみられるリンパ組織や形質細胞の増殖と定義され、伝染性単核球症様の反応から悪性リンパ腫まで幅広い臨床症状や組織像を呈する。80% 以上の症例が EB ウイルス感染に関連し、ほとんどが B 細胞起源である。心臓移植症例では、腎臓、肝臓とくらべ PTLD の発症率が高く、また小児は成人にくらべ高率である。

e. PTLD の臨床症状

多彩な臨床症状を呈するため、まず PTLD を疑うことが診断の第一歩である。典型的なリンパ節腫脹を初発時に認める症例は 20% 以下と少なく、腹部症状が 39%、気道症状が 25% と節外病変で発症することが多い。

表 20 心臓移植後の患者へのがん検診ガイドライン

癌のタイプ	対象患者	検診内容
乳癌	50 歳～69 歳	1 年ごとにマンモグラフィ
前立腺癌	50 歳～	1 年ごとに直腸診と PSA 検査
子宮頸癌	21 歳～	1 年ごとに内診と子宮頸部細胞診
大腸癌	50 歳～	1 年ごとの便潜血検査 5 年ごとの下部内視鏡検査
肝臓癌	肝炎ウイルス陽性の慢性肝炎、肝硬変	半年ごとの超音波検査と AFP 検査

(Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. 2009^{239a)} より作成)

f. PTLD の診断

臨床症状、血液検査、画像検査、病理学的検索から総合的に診断する。

移植前 EB ウイルス未感染症例と移植時年齢が 1 歳未満の症例に対しては、移植後 1 年間は定期的（1～3 ヶ月ごと）に EB ウイルス DNA 定量を行うことが推奨されている。血液検査では、原因不明の貧血 / 血球減少、AST / ALT 上昇、血清 LDH、可溶性 IL-2 受容体の測定が診断の参考となる。

画像検査の目的は、病巣部位の検索、生検部位の同定に加え病期の確定にある。一般的には頸部、胸部、腹部、骨盤の造影 CT 検査を行うが、FDG-PET の有用性が報告されている。さらに、下痢、血便などの腹部症状を認める症例では消化管内視鏡検査の適応となり、中枢神経症状のある症例では頭部 MRI や腰椎穿刺、骨髄浸潤が疑われる症例では骨髄穿刺の適応となる。

PTLD を確定させるには病理学的診断が必須であり、白血病・リンパ系腫瘍の 2008 年 WHO 分類を用いる。

g. PTLD の治療

PTLD の治療アルゴリズムを図 23^{239b, 239c)} に示す。免疫抑制薬の減量が最初の治療である。免疫抑制軽減の効果は 2～4 週間でみられる。腎臓や肝臓移植では免疫抑制薬を

中止する症例もあるが、心臓移植後は減量しただけでも急性拒絶反応や CAV のリスクが高まることから、完全に中止することは困難である。mTOR 阻害薬である EVL が、*in vitro* で EB ウイルス感染細胞の増殖を抑制するとの報告があり、CNI を減量し EVL を併用する治療も選択されている。

悪性リンパ腫の治療薬として使用される抗 CD20 抗体製剤であるリツキシマブは PTLD でも有用である。免疫抑制薬減量不応例に対するリツキシマブ単独使用では、1 年全生存率は 67% と高いが、再燃しやすいため、単個性 (monomorphic) PTLD に対しては化学療法との併用を選択する。悪性リンパ腫では、CHOP 療法 (シクロホスファミド + ドキソルピシン + ビンクリスチン + プレドニゾン) にくらべリツキシマブを併用した R-CHOP 療法の有効性が報告され、PTLD でも同様に良好な成績が期待される。

3.3.4

腎機能障害、糖尿病、その他

心臓移植の遠隔期においても急性拒絶反応の予防のために免疫抑制療法を続ける必要があるが、そのなかで CNI、核酸合成阻害薬、mTOR 阻害薬、ステロイドなど種々の免疫抑制薬の副反応として、腎機能障害、耐糖能障害 (糖尿病)、高血圧症、脂質代謝異常 (高コレステロール血症)、

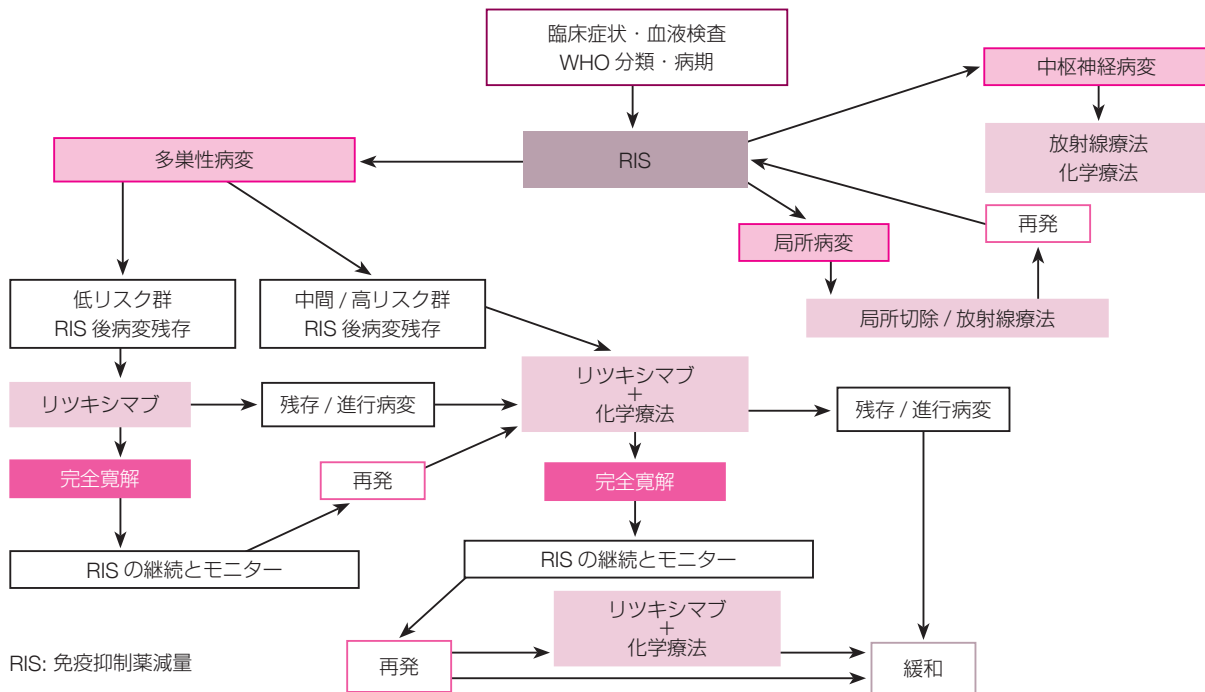


図 23 PTLD の治療アルゴリズム

リスク分類は年齢 (60 歳以上: 1 点), LDH 値 (増加: 1 点), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) パフォーマンスステータス (2～4: 1 点) により決定され、低リスク群は 0 点、中間リスク群は 1 点、高リスク群は 2 点以上とする^{239c)}。(Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology and British Transplantation Society, 2010^{239b)}より改変)

骨密度の低下などがあげられる。

a. 腎機能障害

ISHLTの年次報告によると、心臓移植3年後から15年後までに死亡した心臓移植患者の約5%が腎不全による死亡で、移植後15年以上経過すると10%を超える。

一般に心臓移植適応患者の罹病期間は長く、Stage D (AHA/ACC Stage 分類)の心不全に至るまでに腎機能障害が進んでしまう患者も少なくない。待機期間中の右心不全による腎うっ血、感染、抗生物質使用、非ステロイド性抗炎症薬などにより、腎機能障害が進行する。また、心臓移植後は生涯にわたる免疫抑制療法が必要となる。CNIには腎毒性があり、不可逆性の腎機能障害をきたす。

心臓移植前の腎機能障害や心臓移植後のCNIによる影響に加えて、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、長期に内服する抗真菌薬や抗ウイルス薬、先述のCAV (3.3.2 移植心冠動脈病変 [p.50] 参照)の診断のために行う冠動脈造影やIVUSのために定期的に用いられる造影剤などの影響のため心臓移植遠隔期に腎機能障害が進行する。

心腎連関によって、腎機能障害が心血管合併症を引き起こすこともあり、心臓移植後の腎機能障害への対策は心臓移植患者の予後の改善に重要である。

i. 移植前腎機能が心臓移植に与える影響

米国からの報告によると、心臓、肺、心肺、肝臓、小腸移植患者において、移植前のeGFRが90 mL/分/1.73 m²以上の患者が腎不全に陥るリスクを1とすると、腎機能が低下するほどその相対リスクは増加し、移植前のeGFRが30~59 mL/分/1.73 m²の患者で2倍、29 mL/分/1.73 m²以下の患者ではほぼ3倍とされている²⁴⁰⁾。また、心臓移植患者において、クレアチニン・クリアランス (CCr) が50 mL/分以下の症例は、50 mL/分超の症例にくらべ術後30日以内の死亡率が有意に高いことも報告されている²⁴¹⁾。心臓移植時に腎機能に障害がある例では、免疫抑制療法においてCNIの使用に注意が必要である。

ii. CNIによる腎機能障害と対策

CNIによる腎機能障害は、尿細管細胞の空胞変性、尿細管間質の線維化、輸入細動脈の硝子化などを特徴とし、その障害はCNIの減量や中止で回復し得るといわれている。CNIによる腎機能障害の進行は移植後1年以内に起こることが多い。これは、移植早期にはCNIの高いトラフ値が求められることに加えて、手術時の抗生物質やCMVに対する抗ウイルス薬などの各種薬剤の影響による。

腎機能障害例ではCNIの減量が必要となり、現在はMMFをmTOR阻害薬のEVLへ切り替えるか併用することにより、CNIのトラフ値を低下させている。

CNIなどの免疫抑制療法患者では良好な腎血流の維持

が必要で、1,500~2,000 mL/日程度の飲水を行うようにするとともに、腎血流の維持によいとされるカルシウム拮抗薬の投与、血圧非依存性に腎保護作用が期待されるACE阻害薬やARBを積極的に導入する。

b. 糖代謝異常 (糖尿病)、高血圧症、脂質代謝異常 (高コレステロール血症)

これらの合併症のコントロールは、CAVの進行を予防する点においても重要である。CAVの発症に関連するレシピエント側の因子 (移植後の高血圧や脂質・糖代謝異常など)には介入が可能である。CAVの有無にかかわらず、危険因子の排除または低減は心臓移植患者の基本治療と考えられるため、高血圧や脂質・糖代謝異常の是正を、生活指導に薬物治療を交えて行っていく必要がある。内服治療薬として、ACE阻害薬やARB、カルシウム拮抗薬、スタチン製剤などがあり、重篤な副反応や禁忌がなければ積極的な導入を検討すべきである。また糖尿病と診断された心臓移植患者には、積極的に糖尿病専門医にアドバイスを求め、治療を行っていく必要がある。

c. 骨密度の低下

年単位での移植待機によるデコンディショニングのため、骨密度の低下をきたしている心臓移植患者は多い。また、免疫抑制療法として、心臓移植後には比較的大量かつ長期のステロイド使用を余儀なくされることもある。ステロイド2.5 mg/日以上を1年間内服すると、椎体骨折の相対リスクは4から5倍となるという報告もあり²⁴²⁾、ステロイドを長期に使用している心臓移植患者の骨密度の低下には注意を要する。

心臓移植患者は移植後5年目までは年2回程度、以後10年目まで年1回程度骨密度を測定し、必要に合わせて生活の指導を行う。%Young-Adult Mean (%YAM)で80%未満の心臓移植患者や、同値が80%以上でもステロイドをプレドニゾン換算で5 mg/日以上使用している患者では、運動中の骨折に留意して、強い衝撃のかかる運動 (ジョギングやランニングなど)は避けるように指導する。また、骨粗鬆症と診断された場合や、プレドニゾン換算5 mg/日を3ヵ月以上使用した場合には、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版²⁴³⁾に沿って、ビスホスホネートの使用を積極的に検討する。

3.3.5

メディカルスタッフによる移植後の管理

a. 移植後急性期の管理

急性期は、移植心の機能不全や、拒絶反応、感染症のリスクが高い。移植心の機能不全が起きた場合、数日から1週間程度で回復してくる場合がほとんどであるが、膜型人工肺による酸素化 (ECMO) などが必要になった場合の家

族の動揺は大きい。そのためレシピエント移植コーディネーター（RTC）は面会時に付き添い、医師の説明に補足するなど家族をサポートする。

拒絶反応を示す特有の症状や臨床所見はないので、一般的な症状の変化や、心電図変化に注意を払う。急性期は、頻回な心筋生検に対し患者が不安を抱きやすい。また、免疫抑制薬投与量が多く、感染予防のために子供との面会はできないなど制限もあり、これらについては移植前より十分説明を行っておく。

b. 退院時指導（RTC、病棟看護師、移植薬剤師）

移植後は一生涯にわたって自己管理が必要となる。内服の指導だけでなく、自分自身で異常を早期発見し、報告することも指導する。病棟看護師・移植に携わる薬剤師・栄養士・RTCによって、自己管理の確立をめざした退院指導が行われる。病棟看護師はパンフレットをもとに、移植後に必要な日常生活管理（感染予防・薬剤管理方法・食生活・バイタルサインのチェック）についての指導を行い、知識の確認を行う。移植に携わる薬剤師は、移植後必要な薬剤の作用・副作用、内服方法についてのみならず、とくに免疫抑制薬の相互作用（薬剤・食品など）について、パンフレットを作成し指導を行う。退院後は、患者それぞれ、かかりつけ薬局をもつようになるため、薬剤師同士の積極的な情報共有を行う。RTCは提供された知識の理解度を確認・把握し、より具体的に説明を行うことで退院後のトラブルを回避する²⁴⁴。多職種連携が必須であり、RTCがその調整を行う。

c. 外来管理—RTCの役割：異常の発見・自己管理指導—

移植後外来では、頻回に心筋生検がある。心臓移植後は拒絶反応を示す特有の症状や臨床所見がないので、バイタルサインや体調の微妙な変化に注意を払う。自己管理表にバイタルサイン、免疫抑制薬の内服量、体調の変化を毎日記載するように指導し、自己管理表を外来に持参してもらい、日々の変化から異常の早期発見に努める。

移植後は心不全から脱却するうえ、ステロイド内服の影響で食欲が増進するため、肥満や糖尿病になる患者も少なくない。生活習慣病は移植後の冠動脈病変の進行にも関与するため、適正な食事摂取量・食事内容、継続した運動の機会が重要である。RTCは外来診察に同席し、患者の自己管理表や問診から自己管理状況を把握し、直接指導や必要に応じて栄養指導を依頼する。RTCは、外来診察時のみならずレシピエントとの綿密な連絡によってさまざまな問題を解決する。細かな変化に気づき、異常を早期発見できる能力を身につけることが重要である。また、移植後患者の精神的状態としては、生活の変化に対する戸惑いや、拒絶反応や感染症などで多くのストレスを感じている。ま

た提供者とその家族に対して感謝の気持ちをもつ反面、善意の提供に対するプレッシャーも感じている。ステロイドの内服により気分がむらぎ出現することもあり、不安を表出する場を設けるとともに、必要に応じ、臨床心理士や精神科の介入を検討する。

d. 職場復帰・復学の支援

職場復帰や復学は、拒絶反応や感染症のリスクが低下する6ヵ月以降が目安である。感染症を回避できる環境（粉塵飛散がない、動物の世話をしない、周囲の感染者が把握できる、感染者と隔離できる、マスク着用を許可など）や、急な体調変化に対する体制（急な休みや早退が可能、親との迅速な連絡が可能など）が重要となる。できる限り、職場や学校の環境を直接確認し、管理者（学校であれば、校長・学年主任・担任・養護教諭）と直接話をして移植後の患者・患児への理解を促す。

3.4

運動療法（リハビリテーション）

3.4.1

心臓移植後の特徴

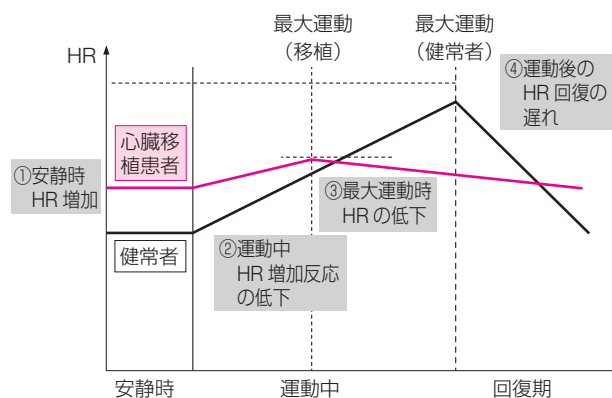
心臓移植後患者における運動耐容能に影響する因子はいくつか知られている。

i. 除神経

求心性インパルス反応の低下により血管の調節反応が変化している。副交感神経の無支配は安静時心拍数を増加させ、交感神経の無支配は運動時心拍応答の低下をきたす²⁴⁵（図24）。運動時の心拍応答の変化は循環血中カテコラミンに影響を受ける²⁴⁶。一方、移植心にも自律神経再分布が起こる²⁴⁷。一般的に、交感神経の再分布は部分的に起こり、1年以上の時間が必要である²⁴⁸。また、迷走神経の再分布は交感神経に比較すると起こりにくく2年以上の時間が必要と考えられているが²⁴⁹、最近の報告では症例によっては6ヵ月以内に再分布しうる²⁵⁰。これらの神経再分布が運動耐容能に与える影響は必ずしも明らかにされていない。

ii. 心機能

移植後の収縮能はFrank-Starling機序が主体となり、心拍出量は前負荷依存性である²⁵¹。この機序によって20%程度の1回拍出量の増加が起こるが、強い運動を行うためには循環血中カテコラミンによる心拍出量の増加が必要である。しかしながら、運動中を通して心係数の増加は少ない²⁵¹。心房機能にも影響されるが、batrial法よりbicaval法のほうが心房機能は良好であり、運動耐容能も良好とされている²⁵²。術後早期より、拡張機能はしばしば障害され拘束性の血行動態を呈する²⁵³。初期にはドナー心の虚



HR: 心拍数

図 24 心臓移植後患者の除神経の影響

血再灌流障害の影響，心サイズ不適合が，長期的には拒絶反応，免疫抑制薬による高血圧，CAV が関わっていると考えられる。

iii. 骨格筋異常

重症心不全患者ではさまざまな骨格筋の異常が知られており，骨格筋線維型変移，骨格筋エネルギー代謝および萎縮などが心不全患者の運動耐容能低下に大きく関わっているが²⁵⁴⁾，心臓移植後にこれらの異常は速やかに改善するわけではなく，移植後の運動耐容能にも大きく関わっている^{255, 256)}。免疫抑制薬は骨格筋萎縮をきたすことも知られている²⁵⁶⁾。

このような複数の因子によって，心臓移植後も運動耐容能は正常レベルまでは改善しないことが報告されている²⁵⁷⁾。また，12ヵ月後までは徐々に運動耐容能が改善するが，その後は明らかな改善は認められていない²⁵⁷⁾。

3.4.2

運動療法の効果

心臓移植後患者を対象とした運動療法の効果を検討する大規模な無作為化比較試験は行われていないが，小規模の臨床試験の報告がいくつかある。36例の男性患者において，平均16.3ヵ月間の歩行とジョギングによる運動プログラム（平均で週に24kmの歩行距離）が行われた試験では，除脂肪体重は増加し，安静時心拍数や血圧は減少し，最大酸素摂取量は 21.7 ± 4.5 から 25.8 ± 6.4 mL/kg/分まで増加した²⁵⁸⁾。27例の移植後患者を無作為に運動療法（有酸素運動）とコントロールの2群に分け，6ヵ月後に評価した試験では，最大酸素摂取量はコントロール群に比して運動療法群で増加の程度が大きかった（1.9対4.4 mL/kg/分）²⁵⁹⁾。同様に，運動療法群で仕事量の増加および換気当量の低下も有意に大きく，一定時間に行える起立負荷回数

も有意に増加した²⁵⁹⁾。

運動療法（有酸素運動およびレジスタンス運動の一方もしくは両者）と通常治療群の2群に無作為化された6試験のメタ解析では，運動療法によって最大酸素摂取量は2.34 mL/kg/分（95%信頼区間0.63～4.05）増加し，チェストプレスおよびレッグプレスの最大筋力は有意に改善した²⁶⁰⁾。したがって，運動療法は心臓移植後患者に有効であると考えられる。米国心臓協会（AHA）のガイドラインでは心臓移植後患者に対して運動療法が推奨されている²⁶¹⁾。

3.4.3

運動療法プログラム

日本循環器学会の心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン2012年改定版において，以下の国立循環器病研究センターでのプログラムが紹介されている²⁶²⁾。

i. 急性期

開心術後に準じて，可能な限り早期からベッド上リハビリテーションを行い，安静臥床による合併症予防，精神的ストレスの軽減を図り，早期離床を目指す。

ii. 回復期

心不全患者の心臓リハビリテーションプログラムに準じて，早期の社会復帰を目指す。歩行および自転車エルゴメータによる有酸素運動を基本とし，週3～5回，1回20～60分とする。初期はBorg指数11～13を目安に運動強度・時間を決定する。その後，心肺運動負荷試験を行い，運動耐容能を評価し，最大酸素摂取量の40～60%または嫌気性代謝閾値レベルの運動強度に設定する。除神経されているため，心拍数を指標とした運動強度設定は行わない。低強度のレジスタンス運動は併用してもよく，導入期は最大筋力の30%未満，Borg指数12未満を目安に行う。退院時には，再度運動耐容能を評価し，可能な限り外来通院型心臓リハビリテーションに参加させ，在宅運動療法も併用する。心臓リハビリテーションプログラムを利用した患者教育・カウンセリングを含む疾病管理も有用と考えられる。

iii. 維持期

良好な身体的・精神的機能を社会復帰後生涯にわたって維持し，快適で質の高い生活を送ることを目的として，非監視下に在宅運動療法を継続する。

3.5

生活面・精神面の管理

心臓移植の目的は生命予後の改善にとどまらず，患者の心理社会的な機能の回復にある。その回復が不十分である

表 21 ノン・アドヒアランスの危険因子

患者関連因子
<ul style="list-style-type: none"> ・精神疾患 ・パーソナリティ障害 ・アルコール・薬物乱用 ・認知障害 ・ノン・アドヒアランスの既往 ・思春期 ・短い教育歴 ・長い罹病（移植後）期間
環境関連因子
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的サポートの不足 ・経済的問題
治療関連因子*
<ul style="list-style-type: none"> ・薬の副作用 ・複雑な処方 ・薬のコスト ・飲み忘れ予防対策（ピルボックス使用など）の不足
医師 - 患者因子
<ul style="list-style-type: none"> ・医師とのコミュニケーション不足 ・医師 - 患者関係の悪さ ・不適切なアフターケアや退院計画 ・不十分な情報提供（移植前教育）

* 服薬に対するノン・アドヒアランスの場合
(Fine RN, et al. 2009²⁶⁴)より改変)

と生活の質 (quality of life; QOL) の低下をもたらすばかりでなく、長期予後 (罹病率, 死亡率) にも悪影響を及ぼす。このため、患者の生活面、精神面には十分に配慮し、問題があれば適宜介入する必要がある。

a. 治療に対するアドヒアランス

心臓移植後、最善の予後をもたらすためには患者自身が医療者の推奨する治療方針に同意し、主体的に適切な受療行動をとること (アドヒアランス) が欠かせない。なかでも免疫抑制薬の服薬に関するアドヒアランスが重視されるが (3.1.2 服薬管理 [p.46] 参照)、それ以外にも、定期的な受診する、自ら健康状態をモニタリングする (毎日バイタル測定を行い、異常があればすみやかに医療者に報告するなど)、感染症予防のための留意点を守る (3.2 感染症の予防 [p.46] 参照)、適切な食事をとる (ダイエット)、運動する (3.4 運動療法 [p.58] 参照)、禁煙する、過度の飲酒をしないなども、広くアドヒアランスに含まれる^{263, 264}。

これらの行動を長期にわたって続けることは容易ではなく、アドヒアランスを維持できない状態、いわゆるノン・アドヒアランス (non-adherence; NA) が生じることはまれではない。心臓移植患者における NA は服薬 (0~40%)、定期的な受診 (2~27%)、バイタル測定・健康状態のモニタリング (22~59%)、食事 (16~41%)、運動 (13~

72%)、禁煙 (6~35%) で生じ、アルコール・薬物乱用も 6~27% に生じる^{263, 265}。

喫煙は心臓移植患者において冠動脈疾患、癌の発生率を高め、死亡率を 1.8 倍上昇させる。禁煙指導を徹底し、適宜専門医療機関と連携する必要がある²⁶⁶。また、アルコール乱用 (過度の飲酒習慣) および薬物乱用は NA と直結し、移植心臓のリスクを高める。アルコール・薬物乱用は心臓移植適応基準において絶対的除外条件だが、移植前には気づかれず、移植後に発覚する場合もある。対応は難しく、専門医療機関との連携が必要である²⁶⁷。

いずれの NA も移植後、時間経過とともに増加する。このため、医療者は移植早期のみならず、遠隔期においても NA のモニタリングを行うべきである^{263, 265}。問題は、多くの NA が見逃されていることである。通常、患者が医師に対して自発的に NA を申告することはない。このため、免疫抑制薬のトラフ値のコントロールが難しくなったり、頻繁に追加検査、薬剤の用量調整や変更を要する場合には積極的に服薬の NA を疑う必要がある。また、喫煙、飲酒などについては家族からも情報を得るようにする^{263, 265}。NA の危険因子¹⁹⁹ を表 21²⁶⁴ に示す。

NA が発覚した場合、ただ厳重注意しても解決にはつながらない。具体的に、いつ、どのような状況で NA が生じているのか、アドヒアランス維持の障壁となっているのはなにか、オープンかつ共感的に患者と話し合い、ともに対策を考えていく姿勢が大切である^{199, 263, 264}。精神障害、アルコール・薬物依存などの合併のために NA が生じている場合には、精神科医との連携が欠かせない^{263, 264}。

服薬の NA に対して有効性が実証された単一の介入方法はなく^{199, 263}、個別の事情に応じた戦略が必要となる。教育 (正しい情報や知識を患者の理解力に応じてわかりやすく提供する)、行動のフィードバック (たとえば、服薬日誌の利用)、複雑な処方を整理するなどが有効とされているため、これらの方法を組み合わせて活用する^{199, 263}。家族の協力も欠かせない。

b. 精神的側面

心臓移植後にはうつ、不安を主症状とした精神症状が生じることがあり、とくに移植後早期における出現頻度が高い。大うつ病 (major depression) は術後 1 年間に 14~20% の患者に生じ、以後 1 年ごとに 5% 程度の患者に新たに生じる。不安障害 (パニック障害、全般性不安障害、外傷後ストレス症候群 [posttraumatic stress disorder; PTSD] を含む) は術後 1 年間に 17~18% の患者に生じ、以後 1 年ごとに新たに 1~2% の患者に生じる²⁶⁸。さらに、5 年以上経過した遠隔期にもうつ状態が生じることがある²⁶⁹。

これらの精神症状の危険因子として、移植後の合併症、

移植時や周術期における重篤な身体状態、移植前の精神障害の既往、社会的サポートの不足、自己効力感（セルフケアに対する自信）の低さ、回避・受動的なコーピング方略、悲観的思考などが指摘されている^{265, 268}。

うつや不安は患者のQOLを低下させるが、加えて、虚血性心疾患などの慢性疾患の予後を悪化させる独立した危険因子であることが知られており²⁷⁰、このことは心臓移植患者においても示唆されている²⁷¹⁻²⁷³。また、頻度は低いものの統合失調症などの重篤な精神障害、パーソナリティ障害が心臓移植患者に合併することがあり、NAとも関係して予後を悪化させる²⁶⁸。

精神症状の評価、とくにうつ、不安の有無の評価は定期的に行われる必要がある。スクリーニング方法としては、たとえば、虚血性心疾患においてAHAが推奨しているPatient Health Questionnaire (PHQ)-2やPHQ-9などを用いるとよい²⁷⁰。その際、適宜臨床心理士や精神科医にコンサルトできる体制を整備しておくべきである²⁶⁸。

精神症状に対して向精神薬を使用する場合には、心血管系への安全性、免疫抑制薬との薬物相互作用の2点に十分な配慮を要する²⁷⁴。ISHLTによる心臓移植患者のケアに関するガイドライン（2010）⁸⁰では、心臓移植患者のうつ病・うつ状態に対して選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI、とくにcitalopram）および新規抗うつ薬のミルタザピンが推奨されたが（ISHLTガイドライン・クラスI、エビデンスレベルB）、その後、citalopramはQT延長のリスクが指摘された（米国食品医薬品局 [FDA] 警告、2011）。したがって、わが国で使用できるSSRI（フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラム [2016年12月時点]）のうち、エスシタロプラム（citalopramの光学異性体であり、同様のリスクが指摘されている）は避けるべきだろう。また、フルボキサミンはCNI（Tac, CyA）が代謝を受けるチトクロームP450（CYP）3A4に対する阻害作用を有するため、避けるべきである（ISHLTがガイドライン・クラスI、エビデンスレベルB）⁸⁰。一方、セルトラリンは心筋梗塞後²⁷⁵、心不全²⁷⁶のいずれの患者においても大規模試験で心血管系への安全性が実証されており、さらにCYP3A4を介した薬物相互作用はないか、あっても軽微であるため、有用と思われる²⁷⁷。三環系抗うつ薬は心毒性（心伝導障害、低血圧、抗コリン作用）を有するため、その使用は重症の治療抵抗性うつ病に限定すべきである（ISHLTガイドライン・クラスI、エビデンスレベルB）^{80, 274}。ベンゾジアゼピン系抗不安薬は心血管系へのリスクはほとんどないが、依存性（とくに常用量依存）が問題となるため、漫然とした長期投与を避ける^{274, 277}。

c. 社会的側面

心臓移植後、多くのレシピエントの対人関係、社会的な役割、娯楽活動は移植前にくらべて改善し、時間経過とともにさらに改善していく傾向にある²⁷⁸。多くの患者が移植後、就労を開始、あるいは再開している。欧米では心臓移植後1～12年における就労率（雇用からボランティアまで含む）は22～86%である²⁷⁸。

しかし、移植後にたとえ患者が就労可能な状態になっても、さまざまな障壁のために実際の就労につながりにくいのも事実である²⁷⁹。就労を阻害する要因としては移植前の不安定な就労歴や長期離職、身体的に就労不能と本人が感じていること、移植前の心身機能の低下を感じていることがあげられている^{265, 278}。

医療者、家族は心臓移植後には就労も可能となることを移植前から認識し、術後リハビリテーションの目標として位置づけ、支援すべきである。そのためにも移植前から可能な限り就労を継続する（退職しない）ように指導する。ソーシャルワーカーは移植チームと協力して、機能的、身体的な制約を含めた就労能力の評価、復職に向けたリハビリテーションのコーディネート、雇用主への情報提供などを行う^{278, 280}。

3.6

心臓移植における終末期医療

心臓移植治療においては、1) 心臓移植が提供された心臓により成り立つ医療であることを認識した上で、拒絶反応を制御するために心筋生検や免疫抑制療法を一生涯続ける必要があること、2) 生存のみならず人生の質が重要であること、3) 費用/負担についても患者および家族が理解していること、について多職種が参加して十分な考慮・検討を行い、多くの同意を得ることが求められる。

心臓移植治療のわが国における成績は良好であるとはいえ、ISHLTレジストリーでの生存率は、10年において50%強で、主たる死亡原因として、急性拒絶反応、感染症、CAV、リンパ腫を含む悪性腫瘍、腎不全、多臓器不全、脳血管障害などが報告されている。わが国においても、同様な経過をとる症例が経験される。これらの病態に対しては、免疫抑制療法を行いながら対応する必要がある、とくに免疫抑制療法の継続が病態を悪化させる感染症、リンパ腫を含む悪性腫瘍、腎不全などに対しては、治療に難渋する。

免疫抑制療法継続により対応困難となった感染症・リンパ腫を含む悪性腫瘍、移植心以外の脳を含む諸臓器機能不全が高度で回復が期待できないと考えられる場合、種々の免疫抑制療法によってもコントロールできない急性拒絶反応、血行再建が困難で末期心不全となったCAV、といっ

た心臓移植治療の目的が果たせない状態（終末期）になったと判断される場合には、免疫抑制療法を含めた治療の継続に対して検討が必要となる。

治療の継続・中断については他の末期心不全の治療における終末期医療²⁸¹⁾と基本的に大きく変わることはない。本人および家族の意思を確認することが重要である。なお、本人の意思を確認できない場合には、家族の意思を確認する。治療継続による治療効果の見込みについて説明し、治療効果を得る見込みが得がたい末期的状況であることを十分説明し、理解され受容されれば、治療の中止や、治療の高度化や新たな治療を行わないことを検討する。末期状態に及ぶ以前に、末期における対応について本人・家族と相談し、対応方法を決定しておくことが望ましい。心臓移植を受けた患者については、貴重な善意の移植心をドナーから提供されたという特殊な事情もあり、とくに慎重な配慮が求められるであろう。多職種による重症例検討チームでの判断を求めることも必要とされる。

また、ホスピスを含めた苦痛や心理的負担を軽減するケアプランへの変更を熟慮する。心不全における緩和ケアについては、学会内や社会においても十分な議論が進んでいるとはいえない。治療継続、中断、苦痛の軽減処置についても、今後の議論を基に検討が必要となる。

4.

小児の心臓移植

4.1

小児心臓移植の特殊性

小児の心臓移植は、単に体が小さいというだけでなく、移植適応から移植後管理に至るまで、さまざまな小児固有の特殊性があり、それを熟知することが重要である。なかにはわが国独自の特殊性もある。

a. 心臓移植適応と待機中管理

適応疾患は、大きく心筋症と先天性心疾患に二分され、心筋症では成人に比して拘束型心筋症が多い。適応判定において、体格が小さいため心筋生検ができないことがあり、小児特有の心不全症状（発育不全、易感染性、哺乳力低下など）に注目したり、家族のコンプライアンスを綿密に調査したりすることが重要である。

体格が大きい場合は多くの植込み型補助人工心臓（VAD）が装着できる。20～30 kg前後でも装着可能なHVAD[®]は未認可である。体外式についてはEXCOR[®] Pediatricが2015年8月に保険収載され、2016年6月まで

に17例の小児に装着され死亡例はない。しかし、EXCOR[®]は植込み型VADに比較して予後が不良であり、強心薬に依存したらずぐに心臓移植への治療方針を立てる必要がある。

また、院内学級の充実、VAD装着患児の通学などの体制整備が必要である。移植後は生ワクチンの接種ができないため、計画的に必要な生ワクチンを接種しておく。

待機中の患児・家族の精神的・経済的支援の点で、チャイルド・ライフ・スペシャリスト（CLS）、臨床心理士、医療社会福祉士の意義は大きい。

b. わが国の小児の脳死臓器提供²⁸²⁾

小児の法的脳死判定は、平成11年度厚生省小児脳死判定基準が基本となるが（表22）、この基準により判定医に小児科医が加わった。各々の学会専門医または学会認定医の資格をもち、かつ脳死判定に関して豊富な経験を有し、しかも臓器移植にかかわらない医師が2名以上で行うことになった。知的障害のある場合、被虐待児、深昏睡の原因が代謝・内分泌障害、低体温状態、急性薬物中毒の場合、年齢不相応の低血圧、低体温などは、法的脳死判定の対象から除外される。

被虐待児・知的障害児の除外などの手順が複雑なため、2010年7月に改正法が施行してから5年あまりのあいだに、児童からの脳死臓器提供は11件（6歳未満4件）に留まっている。うち9件を表23に示す。

c. ドナー・レシピエントミスマッチ

体重差は3倍まで許容されるが、術式²⁸³⁾、術後管理に工夫が必要である。大きなドナー心もレシピエントの体格に合わせて小さくなることが知られている²⁸⁴⁾。移植後管理の点で、エプスタイン・バー（EB）ウイルス、サイトメガロウイルス（CMV）などの既感染のミスマッチを調べておくことは重要である。

d. ドナー心摘出・心臓移植手技

心筋症では、ドナー心摘出方法は成人と同じであるが、先天性心疾患では、レシピエントの心臓、大血管、静脈の形状に応じて欠損している部分（missing parts）を心臓と同時に摘出し、移植時にその部位の再建を行う²⁸³⁾。サイズミスマッチが大きくbicaval法で困難な場合は、Bailey変法も有用である²⁸³⁾。

e. 免疫抑制療法

小児は腎機能が未熟であるので、抗インターロイキン2受容体（IL-2R）抗体（バシリキシマブ）を使用して、早期にカルシニューリン阻害薬（CNI）の投与量を減量することが望ましい。成長を考慮して、6ヵ月以内にステロイドを中止する²⁸⁵⁾。

成人では心筋生検が標準的検査法であるが、小児例では

表 22 年齢による法的脳死判定

年齢	15 歳以上	6 歳～15 歳未満	生後 12 週*～6 歳未満
判定基準	昭和 60 年度厚生省脳死判定基準	昭和 60 年度厚生省脳死判定基準	平成 11 年度厚生省小児脳死判定基準
判定医	6 学会専門医 2 名以上	6 学会専門医 2 名以上	6 学会専門医 2 名以上
判定施設	5 類型	5 類型	5 類型
2 回の判定間隔	6 時間以上	6 時間以上	24 時間以上
その他	18 歳未満については 被虐待児への院内対応	被虐待児への院内対応	被虐待児への院内対応

* 在胎週数が 40 週未満であった者にあつては、出産予定日から起算して 12 週

表 23 わが国の小児脳死下臓器提供事例（2015 年 1 月末時点）

提供施設	(関東甲信越)	(関東甲信越)	富山大学 附属病院	国立病院機 構 呉医療 センター	長崎大学病 院	国立病院機 構 長崎医療 センター	北海道大学 病院	順天堂大学 医学部附属 順天堂病院	大阪大学 医学部附属 病院	
年齢・性別	10 歳以上 15 歳未満 男児	15 歳以上 18 歳未満 男性	6 歳未満 男児	15 歳以上 18 歳未満 男性	10 歳以上 15 歳未満 女児	10 歳以上 15 歳未満 男児	10 歳以上 15 歳未満 女児	6 歳未満 女児	6 歳未満 女児	
原疾患	交通事故による重症頭部外傷	頭部外傷	低酸素脳症	脳血管障害	低酸素脳症	心肺停止による低酸素脳症	脳血管障害	低酸素脳症	心原性脳梗塞	
法的脳死判定の間隔	6 時間以上	6 時間以上	24 時間以上	6 時間以上	6 時間以上	6 時間以上	6 時間以上	24 時間以上	24 時間以上	
臓器提供日	2011 年 4 月 13 日	2011 年 9 月 4 日	2012 年 6 月 15 日	2013 年 5 月 11 日	2013 年 8 月 10 日	2013 年 12 月 7 日	2014 年 7 月 25 日	2014 年 11 月 24 日	2015 年 1 月 14 日	
提供臓器・移植施設	心臓	大阪大学	国立循環器病研究センター	大阪大学	東京大学	東京大学	岡山大学	大阪大学	大阪大学	承諾なし
	肺	東北大学	大阪大学(片肺)			東北大学		承諾なし	京都大学	岡山大学
	肝臓	北海道大学	京都大学・国立成育医療研究センター(分割)	国立成育医療研究センター	広島大学	慶応義塾大学	名古屋大学	承諾なし	京都大学	岡山大学
	脾臓	藤田保健衛生大学(脾臓)	新潟大学(脾臓)		藤田保健衛生大学	名古屋第二赤十字(脾臓)	大阪大学(脾臓)	承諾なし		
	腎臓	東京女子医科大学	千葉東	富山県立中央	広島大学	長崎医療センター	長崎大学	承諾なし	東京女子医科大学・東京医科大学八王子医療センター	大阪医科大学・兵庫医科大学
	小腸		東北大学					承諾なし		

赤字：18 歳未満レシピエント

心筋生検の合併症を避けるために、非侵襲的な診断法を重要視している施設が多い。非侵襲的な検査法として、心臓超音波検査がもっとも重要視され²⁸⁶⁾、左室壁厚、拡張期時間、左室駆出率、僧帽弁逆流、心嚢液貯留などをスコア化し、移植後経日的に測定してスコアに変化があれば拒絶反応と診断する。

f. 感染症

術後早期は成人と差はないが、退院後は伝染性疾患（インフルエンザ、麻疹、風疹、ムンプス、水痘、アデノウイルス、EB ウイルス、CMV など）に罹患しやすいので、感染予防が大切である。マスク着用、うがい・手洗い励行、生ものの摂取の禁止に加えて、動物（とくに猫・鳥）・植物・泥との接触の禁止、雑魚寝の禁止などを徹底する。

g. 合併症

使用する免疫抑制薬は成人より少ないが、移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) の発症頻度は高く、EB ウイルス、可溶性 IL-2R などのモニタリング、血液内科との連携が重要である。移植後の腎機能障害も成人より重度になりやすいので、他科と連携し、可能な限り免疫抑制薬を減量する。

h. 精神的・身体的成長の問題

ステロイドから離脱できれば、ほぼ正常の体重・身長が増加が見込まれるが、移植前の状況が影響する。心臓は患児の体格に合わせて成長する²⁸⁴⁾。

自分で心臓移植を受けるかどうか決めていないこと、ニキビ・肥満・多毛などの免疫抑制薬の副作用があること、思春期で葛藤の時期を経過することなどから、服薬アドヒアランスの低下をきたしやすいので、注意深い観察とともに、綿密な精神支援・指導が必要である。CLS、臨床心理士などの、患児を支援する体制整備、成人診療科への移行のための体制整備が必要である。

i. その他

院内の循環器小児科・心臓血管以外の専門医、看護師、CLS、臨床心理士、院内学級スタッフはもとより、地元の小児科医、教育機関との連携も重要である。また、移植患者との交流を深め、服薬アドヒアランスの低下を減らす意味で、移植者スポーツ大会やサマーキャンプの参加も重要である。

4.2

小児心臓移植の適応

日本循環器学会では、おもに成人を中心とした心臓移植の適応基準が定められているが、小児では成人より病期の進行が速い場合があることと、成人で必須とされている検査（たとえば、心筋生検、運動耐容能検査など）が実施しにくいこと、β遮断薬・ACE 阻害薬の効果についてもいまだ議論があること、小児特有の疾患があること（先天性心疾患など）などから、成人とは違った観点から心臓移植の

適応を判定する必要がある。

4.2.1

乳児および小児の心不全ステージング

小児心不全の重症度スコアリングシステムにはいくつか提唱がある。ここでは米国心臓協会 (AHA)/日本循環器学会の提案に従い、以下 Stage A～D に分類する (表 24)²⁸⁷⁻²⁸⁹⁾。

乳幼児では、哺乳力低下、体重増加不良、発育障害、易感染性（とくに繰り返す呼吸器感染）、多呼吸・努力性呼吸なども心不全のステージングとして考慮する。

4.2.2

心臓移植適応となる疾患

従来の治療法では救命ないし延命の期待がもてない小児重症心疾患が適応となる。小児の場合さらに、心不全のため日常生活がきわめて障害され、長期的に著しい成長障害を含む心臓外合併症出現の可能性が高い状態も適応として考慮する²⁸⁸⁻²⁹¹⁾。以下に適応となる疾患をまとめる。

1. 心筋症
拡張型心筋症、拡張相肥大型心筋症、拘束型心筋症、不整脈原性右室心筋症
2. 二次性心筋症
心筋炎後、薬剤性心筋症、筋ジストロフィ、代謝性心筋症ほか
3. 先天性心疾患
心機能低下を認める成人先天性心疾患を含む先天性心疾患（未手術、姑息術後、心内修復術後、Fontan 手術後）
4. 致死的難治性不整脈
5. 心臓腫瘍、心室憩室
6. 川崎病後虚血性心筋症
7. その他、日本循環器学会が適応と認める疾患

4.2.3

再移植の適応²⁸⁸⁻²⁹⁰⁾

以下の患者は再移植の適応となる。

1. 心室機能異常および中等度以上の移植心冠動脈病変

表 24 乳児・小児心不全の重症度ステージ

stage	リスクと症状	例
A	心不全に進展するリスクを有するが、心機能は正常で容量負荷を認めない状態	心毒性を有する薬剤使用歴、遺伝性心筋症の家族歴
B	構造的ないし機能的な心疾患で、心不全の既往または症状がない状態	無症状の心筋症、単心室、修正大血管転換左室拡大を伴う大動脈閉鎖不全
C	構造的ないし機能的な心疾患で、心不全の既往または症状を有する状態	有症状の心筋症 先天性心疾患術後または未手術例
D	強心薬の持続投与、機械的補助循環、心臓移植、あるいは緩和ケアを要する終末期心不全の状態	有症状の心筋症 先天性心疾患術後または未手術例

(移植関係学会合同委員会²⁸⁸⁾ を参考に、日本循環器学会²⁸⁷⁾、Canter CE, et al. 2007²⁸⁹⁾ より改変)

(CAV) を伴う患者

2. 心室機能は正常だが中等度以上の CAV を伴う患者

- * 中等度以上の CAV があっても、活動性の急性拒絶反応があるあいだは、再移植はすべきでない。
- * 初回移植から 6 ヶ月間は、移植心不全などの特別な場合を除き、再移植は適切でない。

4.2.4

疾患ごとの心臓移植基準

a. 拡張型心筋症・拡張相肥大型心筋症

利尿薬や強心薬に加えβ遮断薬、ACE 阻害薬などの薬物治療や、同期不全がある場合は心臓再同期療法などの非薬物治療を含む十分な内科的治療を行った上で、以下の所見を認める拡張型心筋症である²⁸⁸⁻²⁹⁵。ただし、小児においてはβ遮断薬、ACE 阻害薬の有効性はまだ確立しておらず、必ずしもこれらの薬剤の使用効果を必須の条件としなくてもよい²⁸⁸。

- 1) 左室拡張末期圧 (LVEDP) > 25 mmHg
- 2) 左室駆出率 (LVEF) < 30%
- 3) 治療抵抗性の致死性心室不整脈
- 4) Near-death experience
- 5) 2 歳以降 (とくに 6 歳以降) の発症 (治療しても改善傾向のない 2 歳未満の症例も適応と考える)
- 6) カテコラミンの使用
- 7) 診断時のうっ血性心不全
- 8) 低身長 (-2 標準偏差未満)

なお、薬剤性心筋症などの二次性心筋症も、この基準に準ずる。

b. 拘束型心筋症

小児期の本疾患は予後不良なことが多く、とくに低年齢 (2 歳以下) で発症した症例や、心室収縮力が保たれていても小さな心室にくらべて心房の大きな症例では予後が悪く、突然死のリスクが高い。十分な内科的治療を行った上で、以下の所見を認める拘束型心筋症が適応となる^{288, 296-299}。

- 1) 肺うっ血の所見 (胸部レントゲン所見 [カーリー-B 線など]、肺動脈楔入圧 > 18 mmHg)
- 2) NYHA 心機能分類 III 度以上または乳児・小児心不全重症度ステージ C 以上
- 3) 心房拡大 (左房 [LA] / 大動脈 [Ao] > 1.5)、心胸比 > 55%
- 4) 肝うっ血の所見 (肝腫大、腹水、肝静脈の怒脹、ときに蛋白漏出性腸症 [PLE])
- 5) 低年齢発症 (とくに 2 歳以前)
- 6) 心房細動や心房頻拍など不整脈合併
- 7) 診断時の収縮能低下 (左室内径短縮率 [LVFS] 低

下)

※原疾患の進行により、心房圧が上昇し肺うっ血のために肺高血圧や高肺血管抵抗を合併したり、肝うっ血のために肝硬変を合併する場合がありますので、心臓移植適応判定時にはこれらの評価を行うことが重要である。高肺血管抵抗の場合には心肺移植の適応となる^{290, 299}。

c. 左室低形成症候群 (HLHS)

Norwood 手術前後で以下のような条件にあてはまる場合が適応となる^{300, 301}。

- 1) 高度三尖弁閉鎖不全
- 2) 低右室駆出率 (RVEF < 30%)
- 3) 冠不全 (高度上行大動脈低形成など)
- 4) 総肺静脈還流異常合併 (ただし肺内肺静脈そのものの狭窄や異常がないもの)

d. 先天性心疾患術後または成人先天性心疾患術後患者

先天性心疾患術後の小児または成人で、以下の項目のいずれかを満たすもの²⁸⁸⁻²⁹⁰が適応となる。

- 1) 高度の体心室機能不全があり、適切な内科的治療にもかかわらず持続または反復する Stage D* の心不全
- 2) あらゆる治療に抵抗性を示し、繰り返し症状を呈する心室不整脈
- 3) 心臓移植を要するが肺血管抵抗が高い場合、強心薬や肺血管拡張薬により肺血管抵抗係数 (PVRI) が 6 Wood 単位・m² 未満または肺内外圧差 (平均肺動脈圧 - 平均肺動脈楔入圧; TPG) が 15 mmHg 未満に低下する患者
- 4) 日常生活がきわめて制限される Stage C* の患者 (参考値: 最高酸素摂取量 < 15 mL/kg/分または < 健常者の 50%)
- 5) 予後不良が予想される以下の構造的・機能的異常を伴う患者
 - (1) 将来的に進行し肺血管抵抗により心臓移植適応外となる可能性がある肺高血圧
 - (2) 外科的修復術が困難な高度の大動脈弁閉鎖不全または体心室房室弁閉鎖不全
 - (3) 高度のチアノーゼがあり外科的修復術困難
 - (4) 内科的・外科的治療抵抗性の PLE

* AHA/ACC Stage 分類

e. 単心室型先天性心疾患

単心室型先天性心疾患は、二心室修復術が不可能な複雑先天性心疾患の総称で、通常は Fontan 手術の対象となる疾患群である。以下の理由で Fontan 手術以前に心臓移植の適応となるものと、Fontan 手術後に心臓移植の適応となるものに分けられる^{290, 302-306}。

i. Fontan 手術前

Fontan 手術の耐術ができない以下の条件をもった単心室症例は心臓移植適応となる。

- 1) 肺血管抵抗が $PVRI < 9$ Wood 単位 $\cdot m^2$
- 2) 低体心室駆出率 (SVEF $< 30\%$)
- 3) 高度房室弁逆流 (外科的修復が困難なもの)
- 4) カテコラミンの持続投与が必要な場合
- 5) 治療抵抗性の致死性不整脈

※ただし、高肺血管抵抗 ($PVRI \geq 9$ Wood 単位 $\cdot m^2$)、肺動脈・肺静脈低形成などを伴っている場合は、心臓移植の適応ではなく、心肺移植の適応である。

ii. Fontan 手術後

Fontan 手術後、急性期から遠隔期にかけて、薬物、アブレーション、外科的治療で治療できないなど、以下のような条件にあてはまる場合には心臓移植の適応がある³⁰²⁻³⁰⁶。

- 1) 内科的治療抵抗性の心不全 (とくにカテコラミン持続点滴を要する場合)
- 2) 高度房室弁逆流
- 3) 難治性 PLE
- 4) チアノーゼが著明な肺動静脈瘻合併例
- 5) 高度左室流出路狭窄 (外科的修復のできないもの)
- 6) 薬剤、アブレーション、外科治療 (上下大動脈肺動脈吻合、Maze 手術など) に抵抗性の悪性不整脈

※病期が進行しすぎて肝硬変などの不可逆性の心外合併症をきたした場合は適応とならない

f. 心臓腫瘍

横紋筋腫、線維腫などが心臓に広範囲または多発性にあり、かつ心機能の低下または血流障害を生じて心臓を摘出しないう限り根治性がないと考えられる場合で、心臓以外に腫瘍がない場合が適応となる^{288, 289}。

g. 川崎病

虚血性心筋症に陥り、薬物治療、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術を行っても改善が見込めない重症心不全、または治療抵抗性の致死性不整脈を認める場合が適応となる³⁰⁷。

4.2.5

適応除外条件

下記の条件を満たす場合には心臓移植の適応とならない。

- 1) 高度の肝腎機能障害
- 2) 高度精神神経障害 (精神発達遅延が強く、家族の協力があっても服薬管理が困難な場合を含む)
- 3) 全身性感染症
- 4) 高肺血管抵抗 ($PVRI > 9$ Wood 単位 $\cdot m^2$)
高肺血管抵抗例は心臓移植手術に耐術しないため、

心肺移植の適応となる。

※小児例では成長に伴い循環血流量が大きく変化するため、成人のように肺血管抵抗 (PVR) ではなく、体格を考慮して体表面積で補正した PVRI で肺血管抵抗を検討する。

※酸素吸入 (100%)、一酸化窒素吸入 (最大 40~80 ppm) などを行い、PVRI が 9 Wood 単位 $\cdot m^2$ 未満または TPG が 15 mmHg 未満となった場合には、肺血管抵抗は可逆的であると判断できるので、心臓移植の適応である³⁰⁸。

※長期の強心薬治療、長期の肺血管拡張薬使用、左心補助人工心臓装着により、PVRI が上記基準より低下した場合には、心臓移植の適応となる。

5) 高度肺動脈低形成・肺静脈狭窄

心臓移植時に修復可能な肺動脈狭窄、総肺静脈還流異常・部分肺静脈還流異常は心臓移植の適応となるが、外科的修復が不可能な肺血管の異常例は心肺移植の適応となる。

※これまでの海外の報告から、無脾症、多脾症は、移植後の予後に差がないため、適応とされている^{309, 310}。

4.2.6

心臓移植の適応を判断する上で慎重を要する条件

以下のような症例では、心臓移植後改善が見込めるかどうか慎重に判定し適応を判断する。

- 1) 高度な大動脈-肺動脈および大静脈-心房側副血路を認めるもの
- 2) 肺静脈狭窄・肺動脈狭窄を認めるもの
- 3) 複数の手術歴のあるもの
- 4) 高度の肺動静脈瘻や難治性 PLE を伴うもの

4.3

小児の機械的補助循環

小児の重症な心筋症では症状の発現が急激で、成人のように慢性に経過せず悪化し出すと急速に不良の転機をたどるケースが多い。内科的治療が奏効しない場合、救命そして安全な移植待機のためには機械的補助循環の、心臓移植へのブリッジとしての導入が不可欠である。

4.3.1

小児用機械的補助循環の概要

現在わが国において保険診療で使用できる機器には大動脈内バルーンパンピング (IABP)、膜型人工肺による酸素化 (ECMO) がある。体外式の VAD として、体格によっては以前よりニプロ VAD が用いられていたが、小さい体格の小児に対し、わが国でも Berlin Heart 社製の EXCOR®

Pediatric が使用可能となった。成人の体格であれば植込み型左心補助装置 (LVAD) (HeartMate II[®], DuraHeart[®], EVAHEART[®], Jarvic2000[®]) が使用可能である (1.5.1 補助人工心臓 (VAD) [p.28] 参照)。

4.3.2

各種機械的補助循環装置の特徴

a. IABP

IABP は世界で初めて新生児の心臓移植を行った (患者は数時間後に死亡) Kantrowitz により開発された。成人の心不全、とくに虚血性心疾患ではある一定の効果がある IABP ではあるが、小児では成人ほど効果がない³¹¹⁾。それは体血管のコンプライアンスが良好すぎるためと考えられる。

b. ECMO

ECMO はミシガン大学の Bartlett らにより小児の呼吸不全に対する呼吸補助として確立された³¹²⁾。心肺補助としては強力な補助手段であり、両心、呼吸の補助として完璧に循環をサポートできるが、補助循環としては静脈動脈バイパスであるため左室の後負荷を取ることができず、左心機能が廃絶して肺うっ血が高度である場合には左房圧を十分に下げることができない。そのため肺うっ血が十分に改善しないことがあり、低機能の左室内に血栓が生じることもある。人工肺を用いるので通常は最大でも1ヵ月の補助が限界である。また、ECMO の使用は心臓移植後の死亡の危険因子となりうるとされており³¹³⁾、有効な救命手段ではあるものの問題は多い。

c. 体外設置型 LVAD

臨床で現実的に用いることができる小児用 (体表面積 1.0 m² 未満) LVAD の製品は、Berlin Heart 社製の EXCOR[®] Pediatric のみである。2004 年にこの EXCOR[®] Pediatric により 5 歳男児が 77 日間のサポートの後に心臓移植に到達した最初の症例報告がある³¹⁴⁾。小児においても、LVAD による補助を行った症例は、ECMO から移植に至った症例よりも移植後の生存率が高い³¹⁵⁾。

米国での 47 施設 204 例を含む多施設コホート研究³¹⁶⁾ においては、移植へのブリッジの成績をそれ以前の治療と比較して劇的に向上させ、EXCOR[®] Pediatric を装着せざるを得なかった重症心不全の小児の約 4 分の 3 が心臓移植に到達または回復が得られたと報告された。しかしながら、本研究によると成人の LVAD と同様に、脳血管合併症は今後も克服されるべき重要な問題点としてあげられている。また、死亡の危険因子は体格が小さいこと、腎不全、肝不全、両心室不全であり、装着前の ECMO 導入や先天性心疾患は EXCOR[®] Pediatric 装着手術の有意な死亡の危険因子ではなかったと報告されている。しかし、体重 10 kg 以下での検討では生存率は 56.7% で、死亡に有意に関連

する因子は先天性心疾患と術前の血清ビリルビン値であった³¹⁷⁾。

EXCOR[®] Pediatric はわが国でも 2015 年 8 月に保険償還され、2016 年 6 月末時点で 17 例に装着され死亡例はない。国内で 3 例、海外で 6 例が心臓移植に至っており、乳幼児期の重症心不全の治療には有効である。

d. 植込み型 LVAD

現時点では小児患者に臨床使用できる植込み型 LVAD は存在しないが、欧州では Infant Jarvic 2000[®] という超小型軸流型植込み LVAD の臨床使用が数例行われたとの報告がある。しかしながらその結果は好ましいものではなく、わが国での治療に導入されるには年月がかかると考えられる。体格の大きな小児では、HeartWare 社の HVAD[®]、Jarvic2000[®] などの植込み型 VAD が装着できる場合は、積極的に使用することにより、予後・QOL を改善 (脳血管合併症の低下、在宅管理、復学など) することができる。なお、HVAD[®] はわが国では 2016 年 12 月現在治験中であり、現時点では承認は未定である。

4.4

小児の心臓移植手術

小児心臓移植の手術手技は成人の心臓移植手技と同じであり³¹⁸⁾、bilateral 法 (Lower-Shumway 法)⁶⁾ と bicaval 法³¹⁹⁾ が基本となる。しかし、小児心臓移植には成人心臓移植といくつかの点で異なる特徴があり、それに対応した移植手技が必要になることがあり、以下の点に注意を要する。

- 1) 小児心臓移植の対象疾患は心筋症以外に先天性心疾患、とくに複雑心奇形症例が多く、その解剖、病態が成人にくらべはるかに複雑であり、各症例の解剖学的特徴に応じた手術手技が求められる¹⁵²⁾。
- 2) 小児心臓移植のドナー不足は成人以上に深刻であり、より長い総虚血時間やサイズミスマッチなどを許容せざるを得ない。3対1程度までの体重サイズミスマッチはしばしば許容される。
- 3) 小児心臓移植の長期生存率が報告されるにつれ再移植が必要な症例が増加しており、再移植を念頭におく必要がある。
- 4) 小児では肺血管抵抗の高い症例、肺動静脈の異常、体肺動脈短絡などが多く、心肺移植、肺移植や心内修復なども念頭において術式を決定する必要がある。

a. 小児心臓移植手術手技

小児では以上の特徴を十分理解した上で、綿密な手術計画を立てる必要がある。

ドナー心摘出においては、小児ドナーでは卵円孔や動脈

管開存例が多いため、必ず確認しなければならない。疾患によっては、大動脈、肺動脈、大静脈などの再建を要するので、レシピエントの欠損部分を的確にドナーから採取する必要があり、肺摘出チームとの連携が重要である。

移植手術においては、心筋症では成人とあまり差はないが、小児では肺血管抵抗の高い症例が多いので、batrial法よりも移植後の三尖弁逆流が少ないbicaval法が多く用いられる。サイズミスマッチのある症例ではドナー心の上大静脈をつなげるように右心房を切開して縫合するBailey法も有用である。

先天性心疾患症例では複数回の姑息術や根治術(Norwood手術、Fontan手術、Mustard/Senning手術など)を受けた後の心不全症例が多く、解剖学的特徴に加えて、移植前に受けた手術術式に応じた対応が必要である。

4.5

小児固有の周術期管理

小児に対する心臓移植の周術期管理の特徴として、おもに巨大心を移植した場合の管理、先天性心疾患に対する移植後の管理、小児特有の免疫抑制薬の使用法と拒絶の診断法の3点が重要である。以下にこれらの要点を述べる。

4.5.1

巨大心を移植した場合の管理

小児の心臓移植においては、レシピエントの体重に対してドナーの体重が3倍程度のみスマッチは許容される³²²⁾。また、レシピエントに肺高血圧が存在する場合はむしろドナー心臓が大きいことが望ましいといわれている³²³⁾。一般的に、レシピエントは体重に比して心臓が大きく、心嚢内のスペースが大きいので、サイズミスマッチがあっても比較的余裕がある場合が多い。しかし、再手術症例などで人工心肺時間が長く、浮腫をきたした場合などは、心臓が心嚢内におさまらない場合もあり、このような場合は一期的に胸骨を閉鎖せず、浮腫がとれるまで胸骨開放のまま浮腫の改善を待ち、積極的に二次的な胸骨閉鎖を行う。

術後管理上は、心拍出量増大に伴う高血圧が問題となる。術後の高用量ステロイドの副作用とあわせ、結果的に術後の高血圧が顕著となる場合があるので積極的な降圧が必要になる。周術期はニトログリセリン、ニトロプルシドなどを用いて降圧を行い、内服治療に移行したあとは、エナラプリルなども通常より多い用量が必要となることもしばしばである。術後数ヶ月頭痛を訴える症例もあり、頭痛については、免疫抑制薬の副作用との鑑別も必要になるので、積極的な降圧が望ましい。

4.5.2

先天性心疾患に対する移植後の管理

a. 術前状態ならびに複雑な手術などに伴う出血傾向

先天性心疾患に対する移植後はさまざまな要因で出血のコントロールに難渋することがある。これらの原因として、Fontan手術後の慢性の抗凝固薬内服や肝機能障害、高度の癒着、複数回の手術、側副血行路などがあげられる。また、これらに関連して手術時間、人工心肺時間も延長することが多く、肺動脈形成術が必要な場合などは、吻合線も長くなり、さらに出血傾向を助長する³²⁴⁾。このため、術中は剥離時からなるべく出血を起こさないように丁寧に止血し、術後は新鮮凍結血漿、濃厚血小板の投与を適切に行い、凝固機能を正常化させる。出血のために血液製剤を大量に使用すると、肺浮腫にもなって呼吸不全、右心不全となることがあり、また、出血に伴うタンポナーデも心機能を顕著に障害するので、出血のコントロールが困難な場合は、再度開胸して止血を行うことを、躊躇しないことが必要である。

b. 脳卒中

国際心肺移植学会 (ISHLT) のデータでは、小児の心臓移植の術後、3%の頻度で脳卒中があり、そのうち44%が先天性心疾患に対する移植後であるという報告がある³²⁵⁾。とくに、単心室、補助循環装着状態にあった患者はリスクが高く、注意が必要である。術後カルシニューリン阻害薬 (CNI) を使用している場合は、可逆性白質脳症 (PRES) との鑑別が重要であり、疑った場合はMRIによる診断が有用である³²⁶⁾。

4.5.3

小児特有の免疫抑制薬の使用法と拒絶の診断法

移植後早期には、Tリンパ球やIL-2Rに対する抗体製剤を使用したり、大量のステロイドを使用したりすることが多い。CNI、細胞増殖阻害薬とステロイドのうち、2~3の薬を併用するが、移植後3~6ヶ月に向けて減量する。また、Tリンパ球を標的とするポリクロナール抗体製剤 (ウサギまたはウマ抗ヒト胸腺細胞抗体など) や抗サイトカイン受容体モノクローナル抗体 (バシリキシマブ) を使用して、早期のCNIの投与量を減量する治療が世界的に行われている³²⁷⁾。

また、最近ではステロイド維持療法はグラフト拒絶を抑制せず、維持療法ではステロイドを使用しないほうが長期成績がよいという報告もあり³²⁸⁾、ステロイドによる副作用や成長を考慮して、6ヶ月以内にステロイドを中止する。

拒絶の診断法としては、小児、とくに乳児では頻回の心筋生検による合併症を避けるために、非侵襲的な診断法も重要である。心臓超音波検査がもっとも重要視され²⁸⁶⁾、

心筋の浮腫に伴う左室壁厚の増加，等容弛緩時間の延長，左室駆出率の低下，僧帽弁逆流の出現または悪化，心嚢液貯留などをスコア化し，移植後経日的に測定してスコアに変化があれば拒絶を疑う。また，心室の拡張障害などに伴うIII音，IV音の出現といった聴診所見も重要である。

4.6

小児固有の慢性期管理

4.6.1

身体的発育の管理

Pediatric Heart Transplant Study (PHTS) の調査によると，身長は移植後1年で少し遅れを取り戻すが，その後は同年代の小児の平均より低く（zスコア $-0.5 \sim -1.0$ ），移植登録時と移植施行時の身長zスコアのあいだで推移する³²⁹⁾。一方，先天性心疾患に対する移植後を除くと，正常な身長発育であるとの報告もある。最近，ステロイド使用と移植後の成長不良には関係はないと報告されているが³³⁰⁾，他の臓器と同様，ステロイド使用と低身長との関連については留意すべきであり，とくに幼少期の長期間高用量のステロイド使用には注意する。

骨の成長に関して，移植後の骨年齢はおおむね正常であるが，BMIが小さくシクロスポリン血中濃度のトラフ値が高いことが骨年齢の遅れに関与するとの報告がある³³¹⁾。成人に比較し骨折は少ないが，側彎はよくみられる³³²⁾。

二次性徴に関して，腎移植や肝移植では遅れが指摘されているが，心臓移植後は男女ともにゴナドトロピン上昇と二次性徴の発来はおおむね正常である³³³⁾。

小児心臓移植後の管理には，定期的な成長評価（身長，体重，骨年齢，二次性徴）が必須であり，年齢に応じた成長評価項目をルーチン検査に加えておく。

4.6.2

精神運動発達の管理

a. 知的発達

乳幼児期に移植を受けた場合，精神運動発達は健常児より若干遅いもののおおむね正常であるという報告³³⁴⁾と，言語発達や聴覚の問題を指摘する報告³³⁵⁾がある。小児期に移植を受けた場合，精神運動発達，認知機能，学習能力についてはおおむね正常であるが，約3分の1に行動の問題（うつ傾向など）があることが指摘されている。とくに先天性心疾患に対する移植後は，身体的発育を含め発達遅滞のリスクが高い³³⁶⁾。

b. 心理社会的発達

移植後は，多くの子どもが正常活動に戻りよく適応できているが，行動の問題をかかえる頻度が高いことが指摘されている³³⁷⁾。たとえば，集中力低下，不安，うつなどや，

ノン・アドヒアランスの問題である³³⁸⁾。移植後25%以上で感情の適応障害がみられ，思春期の移植者では約3分の1に何らかの心的外傷後ストレス障害（PTSD）がみられるという³³⁹⁾。

c. ノン・アドヒアランス

ノン・アドヒアランスは，小児の移植後における最大の課題であり，移植後遠隔期死亡の重要な原因となっている。思春期にリスクが高く，ノン・アドヒアランスに関連する因子として，免疫抑制薬により起こる身体的外観やボディイメージの変化があげられている³⁴⁰⁾。肝腎移植では，移植前の感情の問題，精神疾患，PTSDの症状，親子関係の障害，移植後経過期間，成人への移行の問題などが関連する。心臓移植では服薬に関するアドヒアランスは一般的に良好であるが，約3分の1にノン・アドヒアランスがみられ，家族構造や免疫抑制薬の副作用が関連していた。他の研究でも，約3分の1に服薬に関するノン・アドヒアランスがみられ，意図的ノン・アドヒアランスには，うつとPTSDの既往が関連し，意図的でないノン・アドヒアランス（薬の飲み忘れ）には，患者の認識（自分は健康で普通であるとの認識）が関与していた³⁴¹⁾。アドヒアランスの問題は，服薬以外の治療に対するアドヒアランスも含め，今後前向き研究を行い，どのような介入が必要で，ノン・アドヒアランスの予防に何が必要かを明らかにする必要がある³⁴²⁾。これらの問題には，社会文化的背景も影響するため，日本人小児の心臓移植後患者についての取り組みが望まれる。

d. 学校への適応

移植後は，ほとんどの子どもが学校教育の場に復帰する。しかし，個別の対応も必要であり，移植後経年的に学校に適応しにくくなる例があること，先天性心疾患に対する移植後ではより行動や適応の問題が明らかであること，学校現場から「集中力低下，社会的孤立，健康不安，動機の欠落」などの適応障害が指摘されていることを認識しておく必要がある³⁴³⁾。医療者と教育関係者と家族の連携が必須であり，学校を訪問し現場で相談することが重要である。

e. 移行期医療

小児期から成人期への移行は，保護者主体から自己管理への移行であり，保護者と本人の共通の目標である。移行の過程は段階的で，移植後合併症が起ころうな場合には保護者は責任の移行を一旦戻すことも必要である³⁴⁴⁾。海外の主要な移植施設では移行のためのプログラムを実践しているが，施設ごとに取組みは多様である。思春期を迎えた心臓移植患者の自己管理への移行について，日本の社会環境に応じたプログラムを構築することが急務である。

f. チャイルド・ライフ・スペシャリスト (CLS) の役割

上述のような移植後のさまざまな問題に取り組むためにはチーム医療が欠かせない。なかでも治療の経過に沿って心理社会的ケアを行う専門家である CLS の存在と役割は非常に重要である。“医療行為を行わない医療スタッフ”として海外では移植専属の CLS が配置されているが、日本には CLS の資格制度はまだない。移植を受けた子どもとそのきょうだい、家族を包括的にケアするためには、CLS が医療チームの一員に含まれることが望ましい。

4.6.3

移植後合併症の管理

心臓移植後の医学的管理について、成人の移植後と共通する部分は 3. 心臓移植後の管理 (p.42) を参照されたい。ここでは、小児心臓移植後の感染症、腎機能障害、突然死について補足する。移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD)^{240, 345, 346)} については他項 (3.3.3 悪性腫瘍、移植後リンパ増殖性疾患 [p.55]) を参照されたい。

a. 感染症

小児では、一般的な感染症対策に加え、集団生活（保育所、幼稚園、学校）における感染症対策が必要である。ワクチンで予防可能な感染症は、可能な限り移植前にワクチン接種を済ませる。生ワクチン（麻疹、風疹、水痘、ムンプス、ロタ、BCG）は移植後に接種できない。インフルエンザなどの不活化ワクチンは移植後 6 ヶ月を過ぎて安定していれば接種が推奨される。手洗い、うがい、マスク着用を励行し、感染症流行期は自宅待機も考慮する。集団生活のなかで感染のリスクが高い場面（砂場遊び、泥いじり、水泳、動物飼育、鳩、雑魚寝など）を個々の例で確認し、教育関係者と連携して適切に指導することが重要である。ISHLT の報告では、感染症は移植後 1 年の死因の約 1 割を占め、移植後 1 年以降は死因の 5% 前後を占める³⁴⁷⁾。

b. 腎機能障害

免疫抑制薬による腎機能悪化は不可避であり、移植後 12 年で学童期移植者の 15%、幼少期移植者の 6~7% に高度の腎機能障害を認め、移植後 13 年までに 5~13% で透析または腎移植が必要になっている³⁴⁷⁾。移植後 10 年以内に高度の腎機能障害に陥る危険因子は、移植術後透析治療の既往と心臓再移植である。長期的腎保護を視野に入れた適切な免疫抑制薬管理と生活指導の確立が望まれる。

c. 突然死

PHTS のデータによると、1993~2007 年に 18 歳未満で移植登録した 2,491 例のうち、死亡した 604 例中 94 例 (16%) が突然死であった³⁴⁸⁾。突然死の危険因子として、移植時年齢が高く、移植後 1 年以内の拒絶回数が多く、移植時の United Network for Organ Sharing (UNOS) status

が 2 であることが関連していた。日本でも、小児移植後患者の増加とともに突然死が問題とならないか注意が必要である。

4.6.4

再移植の問題

PHTS のデータによると、1993 年~2004 年に 18 歳未満で移植登録した 1,854 例中 62 例 (3.3%) が同期間に再移植を受けている³⁴⁹⁾。ISHLT の報告では、移植全体に占める再移植は、移植時年齢 11~17 歳で 9%、1 歳未満で 0.3% である³⁴⁷⁾。再移植の適応は、移植心冠動脈病変 (CAV)、拒絶、グラフト不全であり、再移植後の生存率は初回移植後より悪い (1, 3, 5 年生存率は 80%, 69%, 60%)。再移植後の死亡に関連する因子は、早期のグラフト不全と初回移植後の拒絶の既往であった。初回移植時の年齢により再移植適応の主要因は異なり、初回移植が 1 歳未満の例では CAV が主因 (73%)、1 歳以上の例では繰り返す細胞性拒絶が主因 (91%) である³⁵⁰⁾。社会経済的地位とグラフト不全との関連も指摘されている³⁵¹⁾。包括的な移植後管理の推進により、再移植を防ぐ最大限の努力が必要である。

5.

心肺同時移植

心肺移植は、1981 年にスタンフォード大学のグループで初の臨床成功例³⁵²⁾ が報告されて以来、2013 年 6 月末までの国際心肺移植学会 (ISHLT) の集計で 4,481 件が施行されている。当初心肺移植は、肺動脈性肺高血圧 (PAH)、Eisenmenger 症候群を伴った心奇形などに限られていたが、肺線維症、肺気腫、嚢胞線維症などの肺疾患にも適応が広がった³⁵³⁾。しかし、肺移植の成績が向上してくるにつれ、肺気腫、PAH、さらには Eisenmenger 症候群を伴った単純心奇形にも肺移植が応用されるようになり³⁵⁴⁾、心肺移植症例数は 1989 年の 287 例をピークに漸減し、最近の 6 年間は 70~90 例である (図 25)^{11b, 353)}。わが国では、先天性心疾患が大半を占めるものと予想される。

5.1.1

適応基準

日本循環器学会心肺移植適応検討会で定められた適応疾患は、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、同適応検討会が認めたもの、である。

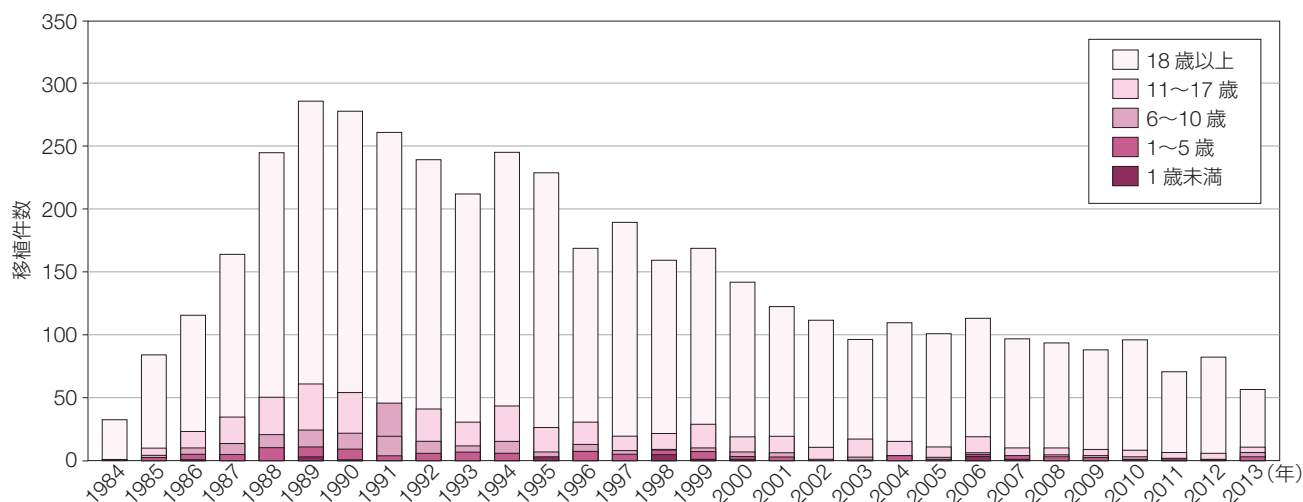


図 25 心肺同時移植件数の年次推移 (年齢別)

(ISHLT.^{11b)}, Yusen RD, et al. 2015³⁵³⁾ より作図)

適応条件としては、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 心機能分類 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臓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肺内外圧差 [平均肺動脈圧 - 平均肺動脈楔入圧, transpulmonary pressure gradient; TPG] が 15 mmHg 以上、または肺血管抵抗が 8 Wood 単位以上) を伴う場合、③年齢は 55 歳以下、および④本人および家族の心肺移植に対する十分な理解と協力が得られていることがあげられる。Eisenmenger 症候群では、頻回の多量の咯血、薬剤に抵抗性の心室不整脈、心機能不全が認められるようになれば移植を考慮する³⁵⁵⁾。

わが国では、左室の発育異常または特発性の拘束型心筋症 (RCM) に高度肺高血圧 (PH) を伴う例が、乳幼児期や 10 歳代で散見され、心肺同時移植の適応と判定される例がある。

なお、絶対的除外条件として、肝臓、腎臓の不可逆的機能障害、活動性、全身性感染症、薬物依存症、悪性腫瘍、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体陽性などがあり、相対的除外条件として、肝臓、腎臓の可逆的機能障害、活動性消化性潰瘍、合併症を伴ったインスリン依存性糖尿病、高度胸郭変形や胸膜の広範な癒着や癒痕、高度筋・神経疾患、極端な低栄養または肥満、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、本人および家族の理解と協力が得られない、精神社会生活上の重要な障害などがある。

5.1.2

ドナー・レシピエント適合とレシピエントの選定

ドナーが脳死に至るまで、また摘出までに肺が障害されていることが多く、心肺移植に適したドナーは心臓ドナーの約 1/4 程度である。心肺の保存安全許容時間は単純浸漬保存で心臓同様 4 時間以内であるとされている。適合条件としては、心と肺のドナー適応条件の両方を満たさなければならない。

心肺移植希望症例は、心臓移植・肺移植の両方のリストに登録され、それぞれの臓器の選定基準に従い、どちらかの 1 位に選定された場合にレシピエントとして選定される。

5.1.3

心肺移植の手術手技

ドナー手術は胸骨正中切開で心肺に達し、ヘパリンとプロスタグランジン投与後に、上下大静脈を遮断・切開して、心虚脱後に上行大動脈と肺動脈に挿入したカニューレから灌流液を投与する。心停止後、心肺ブロックとして摘出し、冠血管床を保存液で置換後、4°C の保存水に浸す。

移植手術は、胸骨正中切開下に上行大動脈送血、上下大静脈脱血で体外循環を確立し、心摘出後、左右別々に肺を摘出し、グラフトを気管、右房、大動脈の順に吻合する。

先天性心疾患の、大血管転位、大静脈系の走行異常、大動脈縮窄症・離断などの大動脈低形成例では、それに見合ったドナーの血管をドナー心肺ブロックとともに摘出する必要がある。また、移植前に体肺動脈シャントやグレン手術などの姑息手術を受けていたり、肺に側副血行路があったりする症例では、術中・術後出血のリスクが高いため注意を要する³⁵²⁾。

5.1.4

移植後管理のポイント

免疫抑制薬は心臓移植と同様3薬併用療法が基本である³⁵⁴⁾。ただし、気管縫合不全を防ぐために術後早期にはステロイドを使用せず、抗胸腺細胞グロブリンを使用する施設が多い。拒絶反応は心と肺で別々に起こるため、適宜、心臓は心筋生検を、肺は各種画像検査と気管支鏡下（またはCTカイド下）肺生検を行い病理学的に判定する。気管支肺胞洗浄液の細胞分画も参考にし、肺の拒絶反応は心臓よりも発生しやすく、全体の33%の患者に発生すると報告され、多くは術後4週以内に起こる。慢性期には各臓器の移植と同様、移植心冠動脈病変や閉塞性細気管支炎（bronchiolitis obliterans; BO）が問題となる。これらは遠隔期のおもな死因となり、有効な治療法はともに再移植しかない。日常の呼吸機能測定（とくに1秒率検査）や定期的な冠動脈血管内超音波法（IVUS）が発見に有用である。

近年ではステロイド中心の時代に比較して、感染症が軽減し、創傷治癒が改善したが、心臓移植後よりも高頻度かつ重症の感染症、とくに肺感染症に罹患しやすいので注意をする。移植肺は解剖学的に神経もリンパ系も遮断されているので、心臓のみの移植よりも肺感染症に罹患しやすい。遠隔期にBOをきたすと、肺感染症の危険性がさらに増加する。

5.1.5

世界の臨床成績

現在では、約80施設において年間100例弱の心肺移植手術が行われている³⁵³⁾。移植後の生存率はシクロスポリンAの導入、3薬併用療法の採用に伴い向上したが、1年、5年、10年生存率は、成人でそれぞれ62.8%、44.4%、31.9%、小児でそれぞれ65.8%、42.0%、29.8%であり、心臓移植、肺移植に比して不良である（図26）^{11b)}。

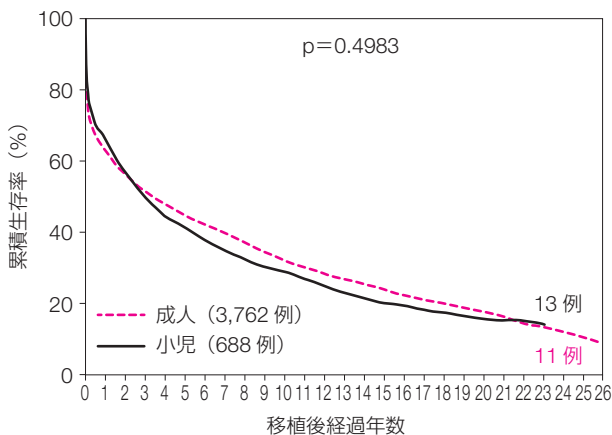


図26 心肺同時移植後の累積生存率（小児・成人別）（ISHLT^{11b)}より）

術後死亡の多くは術後早期（30日以内）に発生し、その原因として臓器機能不全（primary graft failure）、感染症、気管の吻合不全などがあげられる。種々の改良により徐々に改善してきているが、依然として30日以内死亡は15%近い。

一方、慢性期の死因としては、BO発生（5年で42%、7年で52%）が生存率の低下に大きく影響しており、これに対する予防、治療方法の開発が行われているが、いまだ有効な手段はみつかっていない。

なお、移植後の生存率は、心臓移植、肺移植に比較してやや不良であるが、生存例の運動機能は、90%以上の症例で介助が要らない状態にまで回復する。

5.1.6

わが国の心肺移植

2003年4月から日本循環器学会による心肺移植適応評価申請が開始され、適応と判定されたのは Eisenmenger 症候群を伴った先天性心疾患3例、肺動静脈低形成を伴った複雑心奇形1例、高肺血管抵抗を伴ったRCMが2例、拡張型心筋症が1例の計7例である。拡張型心筋症・PHの1例は、その後肺血管抵抗が低下し、ドイツで心臓移植のみが実施され、生存中であり、心不全に起因するPHの可逆性の診断は必ずしも容易でないと考えられる。単心室・Eisenmenger 症候群の1例と、左室発達異常によるRCM・PHの1例が待機中に死亡している。

心肺移植は2006年4月に、心臓移植、肺移植などと同時に保険収載された。2009年1月に Eisenmenger 症候群・両大血管右室起始の30台男性³⁵⁶⁾が、2013年12月にRCM・高度PHの20台女性が心肺移植を受け、生存中である。

1999年にわが国でも心臓移植が再開され、徐々に定着しつつあるが、心肺移植はようやく2例実施されたにすぎない。しかし、これまでなすすべもなく経過を追うしかなかった肺病変を伴う先天性心疾患症例を救命またはQOLを改善する治療法として、わが国でも今後確立されていくことが期待される。

6.

心臓移植と社会

6.1

移植医療の普及啓発

6.1.1

移植医療の特殊性

移植医療は、移植医療を受ける患者とその医療行為を提供する二者間でのみ成り立つのではなく、臓器提供者（ドナー）の存在により成立する医療である。ここで医療チームは、ドナーと移植患者（レシピエント）をつなぐ役目である。レシピエント側は、レシピエント側の一つの医療チームに対する信頼だけで十分に成り立つと思われるが、ドナーは医療全体に対する信頼があってこそ生まれてくる³⁵⁷⁾。

心臓移植などの脳死下臓器移植の場合、ドナーの多くは、脳死発生の数日前までは元気に生活していた人である。不意に訪れた不幸の死に対し、残された家族の、亡くなったかたの人生を少しでも意義あるものにしたいとの考えの一つが臓器提供である。したがって臓器提供や移植医療について、健康な人も常々考えておく必要がある。

6.1.2

改正臓器移植法施行後の普及啓発

平成 22 年 7 月 17 日より施行された改正臓器移植法は、移植医療に関する啓発について第十七条の二で「国及び地方公共団体は、国民があらゆる機会を通じて移植医療に対する理解を深めることができるよう、移植術に使用されるための臓器を死亡した後に提供する意思の有無を運転免許証及び医療保険の被保険者証等に記載することができることとする等、移植医療に関する啓発及び知識の普及に必要な施策を講ずるものとする。」としている。

法改正前は、脳死での提供には本人の書面による意思表示が必要だったため、意思表示カード・シールなどへの意思表示の促進に力が入れられていたが、法改正後は、家族が臓器提供について判断するときに迷いや不安のないように、意思表示欄が設置される保険証や運転免許証などへの本人意思の表示促進やインターネットによる意思登録の促進に加え、家族間の話し合いの重要性を啓発することを重要視している。現在の臓器提供の意思表示方法としては、①インターネットから、②健康保険証、運転免許証の意思表示欄への記入、③意思表示カードやシールへの記入、の 3 通りがあり、日本臓器移植ネットワーク (Japan Organ Transplant Network; JOT) を中心に、新しい意思表示カー

ド、各種リーフレット、解説書、ポスターの作成、インターネットテレビや交通広告、市民向け講演会などを通じ広く国民への周知が図られている。また、法改正後は、15 歳未満で、臓器を提供したくない意思の登録も可能となっており、本人の意思表示の重要性は今も変わらない。一方、医療提供側としては、移植関係の 40 学会、無提供側・倫理・看護系の 14 学会の合計 54 の学会、研究会、団体からなる「日本臓器移植関連学会協議会 (JAPAN COUNCIL for TRANS PLANTATION Related ACADEMIC)」が活動をしている。臓器提供と移植医療の発展を目指して、諸問題の解決と行政や社会への発信を通じて臓器提供増加への努力がなされている。

普及啓発の内容としては、①死後の臓器提供と脳死や移植に関する正しい知識について、さまざまな年齢や知識層が混在し移植についての知識に差のある市民に対し普及啓発することが不可欠である。つまり、移植医療や臓器提供について知識のないかたが不利益にならないような環境作りが重要である。また、②臓器提供に関する意思表示について、書面による意思表示と家族承諾の環境整備、さらに③互いの意思を尊重できる家族と社会の成立を目指して、小学校からの学生教育が必要である。心停止（心拍動の停止、自発呼吸の停止、対光反射の消失・瞳孔散大の三徴候の認識）を死としてとらえてきた日本では、脳死や臓器提供について考えることは容易ではない。移植医療について正しく理解するためには、小さいときからの教育が重要である。臓器移植法施行以来、学生は保健体育や倫理社会などで脳死と臓器移植を学び始めているが、法改正後は、15 歳未満における脳死臓器提供や臓器を提供しない意思表示が可能になったことから、体系的な教育が構築されなければならない。

結果的に、臓器移植について「提供する」「提供しない」「移植を受ける」「移植を受けない」それぞれの意思が自由に選択でき、その意思が尊重され、提供される臓器が移植で救える命に適正に結びつく社会を構築するための普及啓発が必要である。移植が行われなために失われていく命が臓器提供によって救われれば、さらに臓器提供者も増える。移植先進国といわれる米国においても普及啓発は積極的に行われている。

6.2

患者の社会への受入れ

心臓移植を受ける目的は、単に生命予後を改善するだけでなく、社会人として復帰し、社会に移植の恩恵を還元できるようにすることにもある。しかし、心不全で長期に休職または離職している患者が多く、復職できないことも多

い。移植にかかわる医療者は、社会保障制度を熟知し、待機中の経済的負担、移植後の医療費負担を軽減することも大切である。

6.2.1

社会保障制度

心臓移植を受ける患者は、心不全のために長期にわたって活動が制限されていることが多く、全盛的に職業に従事できていない場合がほとんどである。また、心不全の治療や移植を受けるためには表 25⁴²⁾ のような費用が必要である。

また、移植実施施設は限定されているため、患者の地元で移植を受けられない場合が多く、長期にわたって遠方の移植実施施設で入院加療を受けたり、移植後も外来通院したりしなければならないことが多いため、医療費のほかに、通院費、家族の来院費・宿泊費・通信費などがかかる。また、移植を受けても長期の罹病期間のために就職することが難しいため、患者がどのような社会保障を受けられるかを把握することは重要である。また、移植を受けるかどうかのインフォームドコンセントを得る際には、その患者の場合にどれだけ費用がかかるかをきっちりと説明しなければならない。

心臓移植後に関係する社会保障制度の法律は、障害者自立支援法、児童福祉法、身体障害者福祉法であり、財源は市町村・都道府県の占める割合が多く、住所により保障が異なる要因となっている。

心臓移植後に関係する医療費補助には育成医療、更生医療、特定疾患治療研究事業、小児慢性特定疾患治療研究事業などがあり、公的負担助成のある特定疾患には特発性拡張型（うっ血型）心筋症、サルコイドーシス、ライソゾーム病、肥大型心筋症、拘束型心筋症などがある。臓器不全により高度医療を受けている場合、更生医療か、育成医療の対象になり、医療費の自己負担分は公費により賄われる。

心臓、肝臓では、移植後の免疫抑制療法のみ、身体障害

表 25 わが国の待機・移植患者の経費負担

登録費	3万円	患者負担
待機中治療	300万～1億円	保険給付
移植手術	200～300万円	保険給付
臓器搬送	0～800万円	患者または施設負担
臓器斡旋費	10万円	患者負担
入院治療	600～800万円	保険給付
外来治療		保険給付
滞在・通院費		患者負担

未認可の移植手術では手術料、搬送費は患者または施設負担（日本移植学会⁴²⁾より改変）

者（重度かつ継続）手帳の交付対象として認められている。

6.2.2

社会復帰

a. 復職

国際心肺移植学会（ISHLT）の報告によると、心臓移植後1年後、5年後の心機能は、活動制限のない症例が90.5%、90.8%、完全介護が必要な症例が0.8%、0.6%であった。また、移植後の就職状況については、常勤21.8%、26.7%、パートタイム職種8.4%、7.5%で、希望退職者を含め50%以上の症例が無職である。これは、さまざまな社会的因子（移植前に無職であった期間、高齢、移植前の職種、患者を支える家族関係など）のためであると報告されている。

2013年5月に公表された脳死下の臓器提供事例に係る検証会議の検証のまとめによると、脳死臓器提供150例から移植された心臓移植患者の復職率（常勤・パート）は50%以下であり、他の臓器に比較してもっとも低い率であった（図27）³⁵⁸⁾。これは、法改正により脳死臓器提供は飛躍的に増加したが、心臓移植登録患者も増加し、移植までの平均待機期間が約900日で減少しないため、移植後2年程度では復職できないことを示している。大阪大学のデータによると、2007年以前の待機期間が現在より短かった時代では9割が移植後2年で復職していたが、2008年以降待機期間が900日に至るようになり6割に低下している（図4¹⁹⁾、図28）。

心臓移植までの休職または離職期間が長いことが復職率を低下させていると考えられるので、近年多くの施設で植込み型補助人工心臓（VAD）装着後に、復職（多くは事

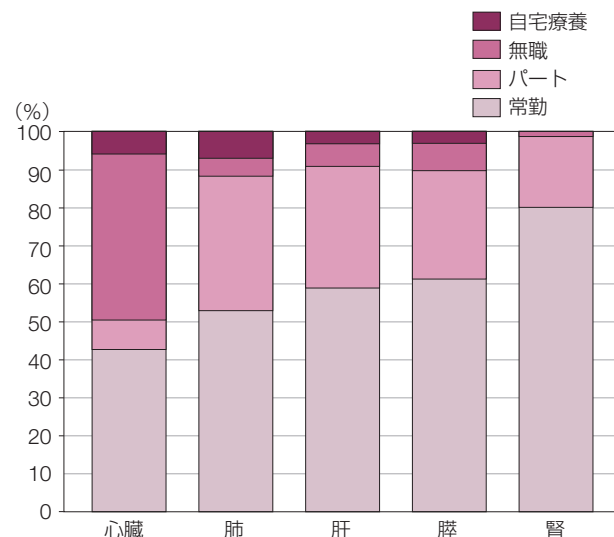


図 27 わが国の脳死臓器移植後の移植臓器ごとの復職状況（厚生労働省³⁵⁸⁾より作図）

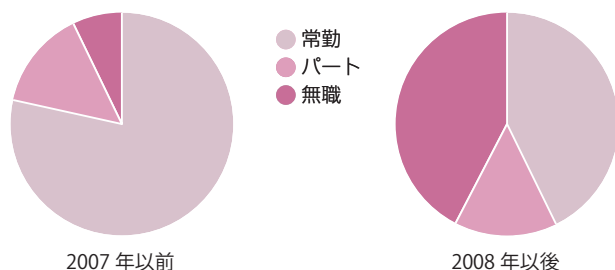


図 28 大阪大学での施行例における社会復帰の現状

務職) させる試みがなされている。VAD の合併症 (脳梗塞・出血など) で復職が困難な例も少なくないため、重症化する前に植込み型 VAD を装着できるようにする体制整備が必要である。

b. 復学

小児心臓移植患者の復学率は高い (ほぼ 100%) が、待機中・移植周術期の脳合併症、先天的な知的障害、自閉症などで養護教育が必要な患児も 10～20% みられる。10 歳台に移植適応となった場合には、待機期間が長いと十分な教育が受けられないので、院内学級での支援、植込み型 VAD を装着して移植施設近郊の教育機関に通学するなどの配慮が必要である。移植患者は感染症に罹患しやすいので、伝染性疾患の予防処置が重要であるが、伝染性疾患が学校で流行した場合に、長期休学を余儀なくされるので、学校との連携が大切である。適宜、教育機関のスタッフ (養護教員、看護師などを含む) と面談して、患児がクラスで疎外されないように配慮する。

6.2.3

心臓移植患者の妊娠・分娩・出産

心臓移植を受けて妊娠をした日本人患者はまだいないので、欧米のデータを紹介する。Cowan ら³⁵⁹⁾によると、1988 年に心臓移植後の最初の妊娠例が報告されている。彼らの報告では、1991 年に米国移植妊娠登録 (NTPR) が発足後、2004 年の統計^{359a)}では、33 例、54 回の妊娠、54 例の出産が登録されている。妊娠は、移植心冠動脈病変には影響しないが、21% の患者に拒絶反応を認め、高血圧を 46%、妊娠高血圧腎症を 10% 発症したと報告している。自然流産 17%、人工流産 9%、子宮外妊娠 2%、死産 2% であり、早産 (37 週未満) 32～36%、帝王切開 30% であった。平均出生体重は 2,717g で、低体重出生児 (2,500g 未満) 32%、新生児の合併症 22% と多いが、出生 30 日以内の死亡はなかった。以上のように、やや早産、低体重出生児は多いが、心臓移植後も比較的安全に妊娠・分娩が可能である。ミコフェノール酸モフェチルは、催奇性が高いので使用しない。

心臓移植を受けた男性の場合、日本でもすでに 10 例以

上の挙児の例がある。

心筋症などでは、遺伝性の場合もあるので、十分な説明が必要である。

6.2.4

患者側の受け入れ

a. ドナー、ドナー家族への感謝の気持ち

心臓移植は脳死臓器提供が原則であり、戴いた心臓を大切にすることが移植を受ける者の必要条件である。移植後の経過にもよるが、感謝の気持ちをサンクスレターなどで、ドナー家族に伝えることを忘れてはならない。

b. 自己管理

戴いた心臓を大切にするには、複雑な内服加療、さまざまな定期検査 (心筋生検を含む)、細やかな自己管理 (食事・感染症への配慮)、禁煙が必須である。ドナー、ドナー家族に感謝の意をもつことで、自己管理が徹底できる。

c. 小児の問題

小児では、移植を受けることを自分で決めていないことが多く、精神発達に合わせて支援することが重要である。

IV. おわりに

1.

今後の課題

わが国における心臓移植医療は、医学的には重症心不全治療の一環として確立している。とくに心臓移植候補症例の選定、心臓移植提供者の出現から摘出までの手順、摘出心臓の運搬、心臓移植施設での移植手技、移植後の治療・社会復帰とそのプロトコールは確立されており、肅々と移植医療が行われているのが現状である。しかしながら、この心臓移植医療をさらに進めていくためには、社会の理解・協力と医学研究からの貢献という二つの側面が必要である。

まず、現在の心臓移植医療の大きな妨げとなるものとして、心臓移植ドナー不足があげられる。心臓移植ドナーの出現率が少ないために、どうしても重症心不全の患者の待機期間が長くなるため、心臓移植ドナー数を増やすことは必須となる。そのために、社会に心臓移植医療を十分理解し、協力していただく必要がある。市民参加型座談会、市民公開講座、新聞などのマスメディアを用いて心臓移植医療への理解とその社会的コンセンサスを高め、国民が国民を助けるという相互支援を推進する努力をしていくべきであると考えます。

一方、医学的貢献としては、まず心臓移植後の診断と拒絶抑制があげられる。今日に至るまで拒絶反応の診断は予防的な頻回の心筋生検に頼っており、非侵襲的な画像診断の開発が望まれる^{360, 361)}。新しい免疫抑制薬の開発が進み、その拒絶反応はかなり抑制されてきているが、まだ十分ではなく、移植後症例のQOLを低下させているのが実情である。そのためには、まず必要なのは免疫抑制治療のテーラーメイド化であろう。つまり、個人個人の免疫機能の抑

制程度を評価して、投与薬剤およびその投与量を決定する方法が試みられつつあり、その確立が急がれる³⁶²⁾。さらに、免疫抑制薬は免疫抑制と裏腹に発癌の問題もあり、移植後の心臓での拒絶反応のみを適切に抑える手法の開発がまたれる。また、移植症例の遺伝子・単塩基多型 (SNP) 解析などによる免疫抑制薬の個別化・最適化が課題となる。実際、AlloMap^{® 363)} といった、遺伝子発現パターンから拒絶反応を評価する手法が欧米では取り入れられつつあり、その検証と発展が必要である。

さらに、ドナー心に何らかの処置を行うことによる拒絶反応抑制あるいは免疫寛容を誘導する方法を考える必要がある。動物実験では移植した臓器に特異的な免疫寛容を導入する方法が知られている³⁶⁴⁾。人への応用も夢ではないだろう。また冠動脈狭窄をきたす慢性拒絶反応の病態解明と予防法の開発も望まれるところである^{365, 366)}。

2.

まとめ

特異ともいえる経緯をたどったわが国の心臓移植であるが、関係した先輩諸兄の多大な努力によって再開し、今日ようやく医療として軌道に乗ったとあってよい状況である。なおさまざまな制約を抱え、経験が少ないこともあり、わが国にはこれまで独自の心臓移植の提言が作られなかった事情がある。ようやく医療として定着しつつある現状で、より広く、一般の医療関係者にも移植の現況を理解していただくことが必要な段階となったことから、提言の作成に至ったものである。この提言が心臓移植の理解と普及に貢献することがあれば幸甚であり、さらに次のステップとしてわが国独自のエビデンスに基づいた提言が作成される日が来ることを祈念している。

付表 心臓移植に関する提言：班構成員の利益相反（COI）に関する開示

著者	雇用または指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学(奨励)寄附金/ 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親 等内の親族、 または収入・ 財産を共有す る者について の申告
班長： 磯部 光章				第一三共 田辺三菱製薬 大塚製薬 小野薬品工業 帝人ファーマ			帝人ファーマ 第一三共		
班員： 小野 稔							アステラス製薬 エドワーズライフサイエ ンス セント・ジュード・メ ディカル テルモ サンメディカル技術研究 所 ニプロ		
班員： 北風 政史				アストラゼネカ 田辺三菱製薬		田辺三菱製薬・クレハ 田辺三菱製薬 武田薬品工業 アストラゼネカ	武田薬品工業		
班員： 小林 順二郎				日本メドトロニック エドワーズライフサイ エンス					
班員： 坂田 泰史				大塚製薬 小野薬品工業 興和創薬 第一三共 武田薬品工業 田辺三菱製薬 プリストル・マイヤー ズスクイブ 日本ベーリンガーイン ゲルハイム		一般社団法人日本循環器 学会 公益信託金沢記念心臓病 研究振興基金	アステラス製薬 アボットバスキュラー ジャパン イーザイ エドワーズライフサイエ ンス 大塚製薬 尼崎中央病院 医療法人河内友誼会 ジョンソン・エンド・ ジョンソン 第一三共 大日本住友製薬 バイオロニックジャパ ン 富士フィルム RI ファー マ ポストン・サイエンティ フィックジャパン 三和化学研究所 日本ベーリンガーインゲ ルハイム 日本メドトロニック		
班員： 佐野 俊二							フリーダムグループ イーシーエス システム One		
班員： 澤 芳樹						テルモ ニプロ 日本メドトロニック サンメディカル技術研究 所 小野薬品工業 大日本印刷 ロート製薬 アスピオファーマ ダイキン工業 澁谷工業	上野製薬 カーポートマルゼン エドワーズライフサイエ ンス フィリップス・レスピロ ニクス		

著者	雇用または指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学(奨励)寄附金/ 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親 等内の親族、 または収入・ 財産を共有す る者について の申告
班員： 福田 恵一	アイロム					バイエル薬品 アンジェス MG	第一三共 ブリヂストン アクテリオン ファーマ シューティカルズ ジャ パン セント・ジュード・メディ カル バイオトロンニックジャ パン MSD		
班員： 安河内 聡				アクテリオン ファー マシューティカルズ ジャパン					
班員： 山崎 健二	サンメディ カル技術研 究所						エドワーズライフサイエ ンス センチュリーメディカル セント・ジュード・メディ カル		
協力員： 絹川 弘一郎				大塚製薬					
協力員： 絹川 真太郎							バイエル薬品 ファイザー アステラス製薬 第一三共 MSD		
協力員： 小垣 滋豊				アクテリオン ファー マシューティカルズ ジャパン					
協力員： 西村 勝治						ノバルティスファーマ			

法人表記は省略。上記以外の班員・協力員については特になし。

班員：市川 肇 なし
 班員：植田 初江 なし
 班員：中谷 武嗣 なし
 班員：布田 伸一 なし
 班員：福嶋 教偉 なし
 班員：町野 朔 なし
 班員：丸山 英二 なし
 班員：横田 裕行 なし
 協力員：芦刈 淳太郎 なし
 協力員：遠藤 美代子 なし
 協力員：加藤 文代 なし
 協力員：久保田 香 なし
 協力員：齋木 佳克 なし
 協力員：篠岡 太郎 なし
 協力員：西垣 和彦 なし
 協力員：肥後 太基 なし
 協力員：平田 康隆 なし
 協力員：前嶋 康浩 なし
 協力員：築瀬 正伸 なし

文献

1. Carrel A, Guthrie CC. The transplantation of veins and organs. *Am Med* 1905; 10: 1101–1102.
2. Carrel A. The surgery of blood vessels, etc. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1907; 18: 18–28.
3. Demikhov VP. Experimental transplantation of vital organs. Consultants Bureau 1962.
4. Neptune WB, Cookson BA, Bailey CP, et al. Complete homologous heart transplantation. *AMA Arch Surg* 1953; 66: 174–178. PMID: [13016050](#)
5. Goldberg M, Berman EF, Akman LC. Homologous transplantation of the canine heart. *J Int Coll Surg* 1958; 30: 575–586.
6. Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960; 11: 18–19. PMID: [13763847](#)
7. Dong E, Hurley EJ, Lower RR, et al. Performance of the heart two years after autotransplantation. *Surgery* 1964; 56: 270–274. PMID: [14174746](#)
8. Hardy JD, Chavez CM, Kurrus FD, et al. Heart transplantation in man: developmental studies and report of a case. *JAMA* 1964; 188: 1132–1140.
9. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41: 1271–1274. PMID: [4170370](#)
10. Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, et al. Serial transvenous biopsy of the transplanted human heart. Improved management of acute rejection episodes. *Lancet* 1974; 1: 821–826. PMID: [4132786](#)
11. Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW, et al. One year experience with cyclosporine A in clinical heart transplantation. *Heart Transplant* 1982; 1: 285–290.
- 11a. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 996–1008. PMID: [25242124](#)
- 11b. International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Heart/Lung Registries 2015 slides. <http://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry&year=2015>
12. Milano CA, Shah AS, Van Trigt P, et al. Evaluation of early postoperative results after bicaval versus standard cardiac transplantation and review of the literature. *Am Heart J* 2000; 140: 717–721. PMID: [11054615](#)
13. 和田寿郎, 富田房芳, 池田晃治, 他. 心臓移植手術の臨床. 日本医事新報 1968; 2325: 3–6.
14. Matsuda H, Fukushima N, Sawa Y, et al. First brain dead donor heart transplantation under new legislation in Japan. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 499–505. PMID: [10554420](#)
15. Kitamura S, Nakatani T, Yagihara T, et al. Cardiac transplantation under new legislation for organ transplantation in Japan: report of two cases. *Jpn Circ J* 2000; 64: 333–339. PMID: [10834447](#)
16. Nakatani T. Heart transplantation. *Circ J* 2009; 73 Suppl A: A55–A60. PMID: [19498245](#)
- 16a. 日本心臓移植研究会. 心臓移植の現状 20151231 現在. <http://www.jsht.jp/uploads/HTX%2020151231%20%E7%A0%94%E7%A9B6%E4%BC%9AHP.pdf>
17. Ueno T, Fukushima N, Sakaguchi T, et al. First pediatric heart transplantation from a pediatric donor heart in Japan. *Circ J* 2012; 76: 752–754. PMID: [22277316](#)
18. Nakatani T, Fukushima N, Ono M, et al. The registry report of heart transplantation in Japan (1999–2013). *Circ J* 2014; 78: 2604–2609. PMID: [25319166](#)
19. Nakatani T, Fukushima N, Ono M, et al. The Registry Report of Heart Transplantation in Japan (1999–2014). *Circ J* 2016; 80: 44–50. PMID: [26638870](#)
20. 町野朔. 国際社会における日本の臓器移植: イスタンブール宣言の意味. 移植 2011; 46: 142–146.
21. World Health Organization. WHO Guiding Principles on Human Cell, Tissue and Organ Transplantation. (resolution WHA63.22, 2010). <http://www.who.int/transplantation/en/>
22. 日本移植学会. 日本移植学会倫理指針 (平成 24 年 8 月, 平成 27 年 10 月改訂). http://www.asas.or.jp/jst/news/doc/info_20151030_1.pdf
23. 厚生労働省. 「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針 (ガイドライン) (平成 9 年 10 月, 平成 24 年 5 月一部改正).
24. National Conference of Commissioners on Uniform State Laws. Uniform Determination of Death Act (1981). <http://www.uniformlaws.org/shared/docs/determination%20of%20death/udda80.pdf>
25. 和田寿郎. 「脳死」と「心臓移植」—あれから 25 年. かんき出版 1992.
26. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA* 1968; 205: 337–340. PMID: [5694976](#)
27. Boucek MM, Mashburn C, Dunn SM, et al. Denver Children's Pediatric Heart Transplant Team. Pediatric heart transplantation after declaration of cardiocirculatory death. *N Engl J Med* 2008; 359: 709–714. PMID: [18703473](#)
28. Cole DJ. The reversibility of death. *J Med Ethics* 1992; 18: 26–30. PMID: [1573646](#)
29. Fortunato J. "Irreversibility" and the Modern Understanding of Death. Discussions 2013; 9. <http://www.studentpulse.com/articles/795/irreversibility-and-the-modern-understanding-of-death>
30. Council of Europe, Committee of Ministers. Resolution (78) 29, On Harmonization of Legislations of Member States Relating to Removal, Grafting and Transplantation of Human Substances. (Adopted by the Committee of Ministers on 11 May 1978 at the 287th meeting of the Ministers' Deputies)
31. National Conference of Commissioners on Uniform State Laws. Revised Uniform Anatomical Gift Act (2006). (Last Revised or Amended in 2009). http://www.uniformlaws.org/shared/docs/anatomical_gift/uaga_final_aug09.pdf
32. 厚生労働省. 「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針 (ガイドライン) http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/zouki_ishoku/dl/hourei_01.pdf.
33. 公益社団法人日本臓器移植ネットワーク. 臓器提供施設の手順書 (第 2 版) (平成 26 年 7 月). http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/pdf/plant.pdf (2015 年 3 月閲覧)
34. 厚生労働省健康局疾病対策課臓器移植対策室 (監修). 逐条解説臓器移植法. 中央法規出版 2012: 16–126.
35. 「臓器提供施設における院内体制整備に関する研究」臓器提供施設のマニュアル化に関する研究班. 臓器提供施設マニュアル (平成 22 年度). http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/index.html (2015 年 3 月閲覧)
36. 公益社団法人日本臓器移植ネットワーク. ドナー適応基準. http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/index.html (2015 年 3 月閲覧)
37. 「臓器提供施設における院内体制整備に関する研究」「脳死判定基準のマニュアル化に関する研究班」. 法的脳死判定マニュアル (平成 22 年度). http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/index.html (2015 年 3 月閲覧)
38. 公益社団法人日本臓器移植ネットワーク. レシビエント選択基準. http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/index.html (2015 年 3 月閲覧)
39. 遠藤美代子. 補助人工心臓治療の社会基盤 ⑥補助人工心臓治療チーム. 許俊鏡ほか編. 実践! 補助人工心臓治療チームマスターガイド. メジカルビュー社 2014: 47–48.
40. 遠藤美代子. 心臓移植・補助人工心臓手術の術前・術後ケア. *Heart* 2012; 7: 693–700.
41. 日本臓器移植ネットワークウェブサイト. <http://www.jotnw.or.jp/>
42. 日本移植学会. 臓器移植ファクトブック 2015. 17. <http://www.asas.or.jp/jst/pro/pro8.html>
43. 遠藤美代子. 心臓移植を受ける患者の術後管理. *Heart* 2013; 7: 63–71.
44. 遠藤美代子. 心臓移植患者に対するチーム医療の実際. 日循看会誌 2014; 1: 59–60.
- 44a. 日本循環器学会心臓移植委員会. 心臓移植レシビエントの適応. <http://j-circ.or.jp/heart/HTRecCriteria.html>
45. 日本循環器学会. 拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドライン. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_tomoike_h.pdf
46. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 114: 216–225. PMID: [16831987](#)
47. Casazza F, Brambilla G, Salvato A, et al. Cardiac transplantation in Becker muscular dystrophy. *J Neurol* 1988; 235: 496–498. PMID: [3062135](#)
48. Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778–

786. PMID: [1999029](#)
49. O'Connell JB, Bourge RC, Costanzo-Nordin MR, et al. Cardiac transplantation: recipient selection, donor procurement, and medical follow-up. A statement for health professionals from the Committee on Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1992; 86: 1061–1079. PMID: [1516181](#)
 50. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, et al. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 21–31. PMID: [8509544](#)
 51. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841–842. PMID: [8598070](#)
 52. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: 1977–2016. PMID: [19324967](#)
 53. Salerno-Urriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, et al. ALPHA Study Group Investigators. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1896–1904. PMID: [17980258](#)
 54. 日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会. サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き – 2015. <http://www.jssog.com/www/top/shindan/shindan2-1new.html>
 55. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班. アミロイドーシス診療ガイドライン 2010. <http://amyloid1.umin.ne.jp/guideline2010.pdf>
 56. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343: 1445–1453. PMID: [11078769](#)
 57. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation* 2009; 120: 1969–1977. PMID: [19884472](#)
 58. Austin BA, Tang WH, Rodriguez ER, et al. Delayed hyper-enhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 1369–1377. PMID: [20083070](#)
 59. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 98–103. PMID: [15629382](#)
 60. Carrió I, Cowie MR, Yamazaki J, et al. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 92–100. PMID: [20129538](#)
 61. Ishimaru S, Tsujino I, Takei T, et al. Focal uptake on 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 1538–1543. PMID: [15809286](#)
 62. Nakanishi M, Takaki H, Kumasaka R, et al. Targeting of high peak respiratory exchange ratio is safe and enhances the prognostic power of peak oxygen uptake for heart failure patients. *Circ J* 2014; 78: 2268–2275. PMID: [25056425](#)
 63. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 345–352. PMID: [8557904](#)
 64. Arena R, Myers J, Aslam SS, et al. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J* 2004; 147: 354–360. PMID: [14760336](#)
 65. Butler J, Khadim G, Paul KM, et al. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 787–793. PMID: [14998618](#)
 66. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 1993; 270: 1702–1707. PMID: [8411500](#)
 67. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 684–694. PMID: [17481947](#)
 68. 大内秀雄. 運動負荷試験. 日小循誌 2014; 30: 635–645.
 69. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1024–1042. PMID: [16962464](#)
 70. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation* 2010; 122: 173–183. PMID: [20625142](#)
 71. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660–2667. PMID: [9193435](#)
 72. Goda A, Lund LH, Mancini D. The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 315–325. PMID: [21093299](#)
 73. Koelling TM, Joseph S, Aaronson KD. Heart failure survival score continues to predict clinical outcomes in patients with heart failure receiving beta-blockers. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1414–1422. PMID: [15607672](#)
 74. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1424–1433. PMID: [16534009](#)
 75. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013; 34: 1404–1413. PMID: [23095984](#)
 76. Sekar B, Newton PJ, Williams SG, et al. Should we consider patients with coexistent hepatitis B or C infection for orthotopic heart transplantation? *J Transplant* 2013; 2013: 748578. PMID: [24307939](#)
 77. 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編. B型肝炎治療ガイドライン (第2.1版). https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV_GL_ver2.1_May11.pdf
 78. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases Council. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1–23. PMID: [26776864](#)
 79. Kobashigawa J, Mehra M, West L, et al. Consensus Conference Participants. Report from a consensus conference on the sensitized patient awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 213–225. PMID: [19285611](#)
 - 79a. 厚生労働省. 心臓移植希望者 (レシピエント) 選択基準 (平成 27 年 12 月 15 日 施行). http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/kenkou/zouki_ishoku/hourei.html
 80. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 914–956. PMID: [20643330](#)
 81. Bayoumi AS, Liu H, Fynn-Thompson F. Donor-Recipient Size Matching in Pediatric Heart Transplantation: Is Weight the Most Appropriate Parameter To Predict Outcomes in All Age Groups? *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: S128–S129.
 82. 日本循環器学会. 慢性心不全治療ガイドライン (2010 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf
 83. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. WRITING COMMITTEE MEMBERS. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240–e327. PMID: [23741058](#)
 84. Metra M, Torp-Pedersen C, Cleland JG, et al. COMET investigators. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 901–909. PMID: [17581778](#)
 85. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 190–199. PMID: [18617067](#)
 86. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 535–541. PMID: [19481012](#)
 87. Aranda JM, Schofield RS, Pauly DF, et al. Comparison of dobutamine versus milrinone therapy in hospitalized patients awaiting cardiac transplantation: a prospective, randomized trial. *Am Heart J* 2003; 145: 324–329. PMID: [12595851](#)
 88. Brozena SC, Twomey C, Goldberg LR, et al. A prospective study of continuous intravenous milrinone therapy for status IB patients awaiting heart transplant at home. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1082–1086. PMID: [15454175](#)
 89. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, et al. Status 2 patients had poor

- prognosis without mechanical circulatory support. *Circ J* 2014; 78: 1396–1404. PMID: [24694771](#)
90. Stevenson LW, Miller LW, Desvigne-Nickens P, et al. REMATCH Investigators. Left ventricular assist device as destination for patients undergoing intravenous inotropic therapy: a subset analysis from REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure). *Circulation* 2004; 110: 975–981. PMID: [15313942](#)
 91. Morris CD, Smith RD, Kar B, et al. Successful cardiac transplantation in a patient with elevated pulmonary vascular resistance: a relative contraindication to transplantation. *Heart Surg Forum* 2009; 12: E59–E60. PMID: [19233769](#)
 92. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577–585. PMID: [10451464](#)
 93. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, et al. Correction of hyponatremia by tolvaptan before left ventricular assist device implantation. *Int Heart J* 2012; 53: 391–393. PMID: [23258142](#)
 94. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319–1331. PMID: [17384437](#)
 95. Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghide M, et al. Everest Investigators. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. *J Card Fail* 2013; 19: 390–397. PMID: [23743487](#)
 96. Deleted in proof.
 97. Reichenbach A, Al-Hiti H, Malek I, et al. The effects of phosphodiesterase 5 inhibition on hemodynamics, functional status and survival in advanced heart failure and pulmonary hypertension: a case-control study. *Int J Cardiol* 2013; 168: 60–65. PMID: [23058346](#)
 98. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 157–187. PMID: [23352391](#)
 99. 日本循環器学会, 日本心臓血管外科学会. 重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kyo_h.pdf
 100. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, et al. HeartMate II Clinical Investigators. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 885–896. PMID: [17761592](#)
 101. Klodell CT, Morey TE, Lobato EB, et al. Effect of sildenafil on pulmonary artery pressure, systemic pressure, and nitric oxide utilization in patients with left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 68–71; discussion 71. PMID: [17184632](#)
 102. Yacoub MH. A novel strategy to maximize the efficacy of left ventricular assist devices as a bridge to recovery. *Eur Heart J* 2001; 22: 534–540. PMID: [11259141](#)
 103. Nishimura T, Kyo S. High-dose carvedilol therapy for mechanical circulatory assisted patients. *J Artif Organs* 2010; 13: 88–91. PMID: [20364287](#)
 104. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, et al. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 195–200. PMID: [19782604](#)
 105. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, et al. Bosentan improved persistent pulmonary hypertension in a case after implantation of a left ventricular assist device. *J Artif Organs* 2013; 16: 101–104. PMID: [23015200](#)
 106. Saito S, Yamazaki K, Nishinaka T, et al. J-MACS Research Group. Post-approval study of a highly pulsed, low-shear-rate, continuous-flow, left ventricular assist device, EVAHEART: a Japanese multicenter study using J-MACS. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 599–608. PMID: [24746637](#)
 107. Nishinaka T, Schima H, Roethy W, et al. The DuraHeart VAD, a magnetically levitated centrifugal pump: the University of Vienna bridge-to-transplant experience. *Circ J* 2006; 70: 1421–1425. PMID: [17062964](#)
 108. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009; 361: 2241–2251. PMID: [19920051](#)
 109. Haj-Yahia S, Birks EJ, Rogers P, et al. Midterm experience with the Jarvik 2000 axial flow left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 199–203. PMID: [17599509](#)
 110. Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, et al. HeartWare Investigators. Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1375–1382. PMID: [21414534](#)
 111. InterMACS ウェブサイト. <http://www.uab.edu/intermacs/>
 112. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 117–126. PMID: [22305376](#)
 - 112a. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. トラッキング医療機器のデータ収集評価システム構築に関する検討について. <http://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0009.html>
 113. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 584–603. PMID: [22795459](#)
 114. Deleted in proof.
 115. Starling RC, Moazami N, Silvestry SC, et al. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 33–40. PMID: [24283197](#)
 116. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 安全第一部調査分析課. J-MACS Statistical Report. <http://www.pmda.go.jp/files/000147613.pdf>
 117. Crow S, Chen D, Milano C, et al. Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1263–1269. PMID: [20868825](#)
 118. Demirozu ZT, Radovancevic R, Hochman LF, et al. Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 849–853. PMID: [21530318](#)
 119. Cowger JA, Romano MA, Shah P, et al. Hemolysis: a harbinger of adverse outcome after left ventricular assist device implant. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 35–43. PMID: [24418732](#)
 120. Pak SW, Uriel N, Takayama H, et al. Prevalence of de novo aortic insufficiency during long-term support with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1172–1176. PMID: [20619680](#)
 121. Brush S, Budge D, Alharethi R, et al. End-of-life decision making and implementation in recipients of a destination left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1337–1341. PMID: [20817564](#)
 122. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225–237. PMID: [15659722](#)
 123. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933–1940. PMID: [8960472](#)
 124. 日本循環器学会. 不整脈の非薬物治療ガイドライン (2011年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_okumura_h.pdf
 125. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, et al. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1454–1462. PMID: [21670335](#)
 126. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845–1853. PMID: [12063368](#)
 127. Bilchick KC, Kamath S, DiMarco JP, et al. Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare patients. *Circulation* 2010; 122: 2022–2030. PMID: [21041691](#)
 128. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. American College of Cardiology Foundation. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2013; 127: e283–e352. PMID: [23255456](#)
 129. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013; 369: 1395–1405. PMID: [23998714](#)
 130. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation* 2007; 115: 204–212. PMID: [17190867](#)
 131. Adelstein E, Bhattacharya S, Simon MA, et al. Comparison of outcomes for patients with nonischemic cardiomyopathy taking intravenous inotropes versus those weaned from or never taking inotropes at cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2012; 110: 857–861. PMID: [22681865](#)

132. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233–1241. PMID: [12660387](#)
133. Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008; 133: 690–696. PMID: [18198253](#)
134. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025–2033. PMID: [16282177](#)
135. Momomura S, Seino Y, Kihara Y, et al. SAVIOR-C investigators. Adaptive servo-ventilation therapy for patients with chronic heart failure in a confirmatory, multicenter, randomized, controlled study. *Circ J* 2015; 79: 981–990. PMID: [25912560](#)
136. Wilson SR, Givertz MM, Stewart GC, et al. Ventricular assist devices: the challenges of outpatient management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1647–1659. PMID: [19850205](#)
137. 松田暉, 福島教偉. レシビエント移植コーディネーターマニュアル. 日本医学館 2005.
138. チャイルド・ライフ・スペシャリスト協会. CLS とは? http://childlifepediatric.jp/?page_id=10 (2015年4月閲覧)
139. 臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律. 法律第八三号(最終改正:平成二十二年七月一七日)
140. 厚生労働省. 「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針(ガイドライン)(平成22年7月17日一部改正).
141. Fukushima N, Ono M, Nakatani T, et al. Strategies for maximizing heart and lung transplantation opportunities in Japan. *Transplant Proc* 2009; 41: 273–276. PMID: [19249533](#)
- 141a. United Network for Organ Sharing (UNOS) ウェブサイト. <https://www.unos.org/data/>
142. Fukushima N, Sakagoshi N, Ohtake S, et al. Effects of exogenous adrenaline on the number of the beta-adrenergic receptors after brain death in humans. *Transplant Proc* 2002; 34: 2571–2574. PMID: [12431528](#)
143. Lima B, Rajagopal K, Petersen RP, et al. Marginal cardiac allografts do not have increased primary graft dysfunction in alternate list transplantation. *Circulation* 2006; 114 Suppl: I27–I32. PMID: [16820584](#)
144. Forni A, Luciani GB, Chiominto B, et al. Impact of donor quality on outcome of heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38: 788–794. PMID: [20462766](#)
145. Laks H, Marelli D, Fonarow GC, et al. UCLA Heart Transplant Group. Use of two recipient lists for adults requiring heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 49–59. PMID: [12538985](#)
146. Wittwer T, Wahlers T. Marginal donor grafts in heart transplantation: lessons learned from 25 years of experience. *Transpl Int* 2008; 21: 113–125. PMID: [18062790](#)
147. Young JB, Naftel DC, Bourge RC, et al. Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable, multiinstitutional report. The Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 353–364. PMID: [8061010](#)
148. Fujita T, Toda K, Yanase M, et al. Risk factors for post-transplant low output syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 551–556. PMID: [22328624](#)
149. Jha NK, Gogna A, Tan TH, et al. Atresia of coronary sinus ostium with retrograde drainage via persistent left superior vena cava. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2091–2092. PMID: [14667655](#)
150. Saito S, Matsumiya G, Ueno T, et al. Bench replacement of donor aortic valve before orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 981–983. PMID: [19716055](#)
151. Shumway NE, Lower RR, Stofor RC. Transplantation of the heart. *Adv Surg* 1966; 2: 265–284. PMID: [5333297](#)
152. Dreyfus G, Jebara V, Mihaileanu S, et al. Total orthotopic heart transplantation: an alternative to the standard technique. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1181–1184. PMID: [1953150](#)
- 152a. Focosi D. Molecular Medicine. <http://www.mm.interhealth.info>
153. Meyer SR, Modry DL, Baaney K, et al. Declining need for permanent pacemaker insertion with the bicaval technique of orthotopic heart transplantation. *Can J Cardiol* 2005; 21: 159–163. PMID: [15729415](#)
154. el Gamel A, Yonan NA, Grant S, et al. Orthotopic cardiac transplantation: a comparison of standard and bicaval Wythenshawe techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 721–729. PMID: [7715220](#)
155. Aziz T, Burgess M, Khafagy R, et al. Bicaval and standard techniques in orthotopic heart transplantation: medium-term experience in cardiac performance and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 115–122. PMID: [10384194](#)
156. Traversi E, Pozzoli M, Grande A, et al. The bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation yields better atrial function than the standard technique: an echocardiographic automatic boundary detection study. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1065–1074. PMID: [9855445](#)
157. Sun JP, Niu J, Banbury MK, et al. Influence of different implantation techniques on long-term survival after orthotopic heart transplantation: an echocardiographic study. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 1243–1248. PMID: [18096474](#)
158. Bainbridge AD, Cave M, Roberts M, et al. A prospective randomized trial of complete atrioventricular transplantation versus ventricular transplantation with atrioplasty. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 407–413. PMID: [10363683](#)
159. 日本心臓移植研究会. 本邦心臓移植登録報告(2008年). 移植 2008; 43: 470–473.
160. Kitamura S, Nakatani T, Bando K, et al. Modification of bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1405–1406. PMID: [11603485](#)
161. Kitamura S, Yagihara T, Kobayashi J, et al. Mid- to long-term outcomes of cardiovascular tissue replacements utilizing homografts harvested and stored at Japanese institutional tissue banks. *Surg Today* 2011; 41: 500–509. PMID: [21431482](#)
162. Dreyfus G, Jebara VA, Couetil JP, et al. Kinking of the pulmonary artery: a treatable cause of acute right ventricular failure after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1990; 9: 575–576. PMID: [2231097](#)
163. Kirklin JK, Neves J, Naftel DC, et al. Controlled initial hyperkalemic reperfusion after cardiac transplantation: coronary vascular resistance and blood flow. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 625–631. PMID: [2322059](#)
164. Marasco SF, Vale M, Pellegrino V, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in primary graft failure after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1541–1546. PMID: [20971259](#)
165. Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC. Chapter 12. Management of the recipient during the transplant hospitalization. In: Heart Transplantation. Churchill Livingstone 2002: 375–389.
166. 松田暉監修, 布田伸一, 福島教偉編. 心臓移植. 丸善出版 2012: 185–191.
167. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC, et al. A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation* 1997; 96 Suppl: II-286-II-290 PMID: [9386112](#)
168. Tenderich G, Koerner MM, Stuetgen B, et al. Mechanical circulatory support after orthotopic heart transplantation. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 414–416. PMID: [9745997](#)
169. Ardehali A, Hughes K, Sadeghi A, et al. Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 638–641. PMID: [11544423](#)
170. Chen JM, Levin HR, Rose EA, et al. Experience with right ventricular assist devices for perioperative right-sided circulatory failure. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 305–310. PMID: [8561595](#)
171. Arafat OE, Geiran OR, Andersen K, et al. Intraaortic balloon pumping for predominantly right ventricular failure after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1587–1593. PMID: [11093492](#)
172. Davies RR, Russo MJ, Morgan JA, et al. Standard versus bicaval techniques for orthotopic heart transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 700–708. PMID: [20584533](#)
173. Little RE, Kay GN, Epstein AE, et al. Arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. Prevalence and determinants during initial hospitalization and late follow-up. *Circulation* 1989; 80: III140–III146. PMID: [2805295](#)
- 173a. 松田暉監修, 布田伸一, 福島教偉編. 心臓移植. 丸善出版 2012: 211.
- 173b. 松田暉監修, 布田伸一, 福島教偉編. 心臓移植. 丸善出版 2012: 203.
- 173c. 松田暉監修, 布田伸一, 福島教偉編. 心臓移植. 丸善出版 2012: 205.
174. Eisen HJ, Hobbs RE, Davis SF, et al. Safety, tolerability, and efficacy of cyclosporine microemulsion in heart transplant recipients: a randomized, multicenter, double-blind comparison with the oil-based formulation of cyclosporine--results at 24 months after transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 70–78. PMID: [11211198](#)
175. Nunoda S, Suwa K, Shitakura K, et al. Switching to tacrolimus extended-release improved the effectiveness of immunosuppressive therapy in a heart transplant patient: A case report. *J Cardiol Cases* 2012; 6: e26–e29.
176. Homma S, Takahashi K, Nihei S, et al. The successful management of respiratory complications with long-term, low-dose macrolide administration in pediatric heart transplant recipients. *Int Heart J* 2014; 55: 560–563. PMID: [25297501](#)
177. 日本 TDM 学会 / 日本移植学会. 免疫抑制薬 TDM 標準化ガイド

- ライン [臓器移植編]. 金原出版 2014: 24–56.
178. Cantarovich M, Ross H, Arizón JM, et al. Motown Study Group. Benefit of Neoral C2 monitoring in de novo cardiac transplant recipients receiving basiliximab induction. *Transplantation* 2008; 85: 992–999. PMID: [18408580](#)
 179. Cantarovich M, Elstein E, de Varennes B, et al. 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. PMID: [10628760](#)
 180. 布田伸一, 福嶋教偉, 中谷武嗣. 我が国における心臓移植免疫抑制療法: 移植実施施設におけるプロトコール. 松田暉監修, 布田伸一, 福嶋教偉編. 心臓移植. 丸善出版 2012: 233–237.
 181. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, et al. Mycophenolate Mofetil Cardiac Study Investigators. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 517–525. PMID: [15896747](#)
 182. Pisoni CN, D'Cruz DP. The safety of mycophenolate mofetil in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 219–222. PMID: [18462179](#)
 183. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006; 82: 1698–1702. PMID: [17198262](#)
 184. Snell GI, Levvey BJ, Chin W, et al. Rescue therapy: a role for sirolimus in lung and heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2001; 33: 1084–1085. PMID: [11267201](#)
 185. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 349: 847–858. PMID: [12944570](#)
 186. Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. *Am J Transplant* 2013; 13: 1203–1216. PMID: [23433101](#)
 187. Arora S, Gude E, Sigurdardottir V, et al. Improvement in renal function after everolimus introduction and calcineurin inhibitor reduction in maintenance thoracic transplant recipients: the significance of baseline glomerular filtration rate. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 259–265. PMID: [22333403](#)
 188. Potena L, Prestinenzi P, Bianchi IG, et al. Cyclosporine lowering with everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplant recipients: long-term follow-up of the SHIRAKISS randomized, prospective study. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 565–570. PMID: [22341702](#)
 189. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation* 2004; 110: 2694–2700. PMID: [15262845](#)
 190. Nepomuceno RR, Balatoni CE, Natkunam Y, et al. Rapamycin inhibits the interleukin 10 signal transduction pathway and the growth of Epstein Barr virus B-cell lymphomas. *Cancer Res* 2003; 63: 4472–4480. PMID: [12907620](#)
 191. Majewski M, Korecka M, Joergensen J, et al. Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses. *Transplantation* 2003; 75: 1710–1717. PMID: [12777861](#)
 192. Zuckermann A, Manito N, Epailly E, et al. Multidisciplinary insights on clinical guidance for the use of proliferation signal inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 141–149. PMID: [18267219](#)
 193. Otton J, Hayward CS, Keogh AM, et al. Everolimus-associated pneumonitis in 3 heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 104–106. PMID: [19134540](#)
 194. Krämer BK, Neumayer HH, Stahl R, et al. RADA2307 Study Group. Graft function, cardiovascular risk factors, and sex hormones in renal transplant recipients on an immunosuppressive regimen of everolimus, reduced dose of cyclosporine, and basiliximab. *Transplant Proc* 2005; 37: 1601–1604. PMID: [15866684](#)
 195. Carrier M, Leblanc MH, Perrault LP, et al. Basiliximab and rabbit anti-thymocyte globulin for prophylaxis of acute rejection after heart transplantation: a non-inferiority trial. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 258–263. PMID: [17346628](#)
 196. Rosenberg PB, Vriesendorp AE, Drazner MH, et al. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1327–1331. PMID: [16143252](#)
 197. Martin JE, Zavala EY. The expanding role of the transplant pharmacist in the multidisciplinary practice of transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18 Suppl: 50–54. PMID: [15217408](#)
 198. American Society of Transplantation. When to Contact the Transplant Center: AST Guidelines for Non-transplant Physicians Caring for Heart and/or Lung Transplant Recipients. <https://www.myast.org/non-transplant-physicians>
 199. De Bleser L, Matteson M, Dobbels F, et al. Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. *Transpl Int* 2009; 22: 780–797. PMID: [19386076](#)
 200. Rosen DS, Blum RW, Britto M, et al. Society for Adolescent Medicine. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2003; 33: 309–311. PMID: [14519573](#)
 201. Deleted in proof.
 202. Danziger-Isakov L, Kumar D. AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 Suppl: 311–317. PMID: [23465023](#)
 203. 日本移植学会. 移植後患者における新型インフルエンザ対策ガイドライン. http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline20090928_1.pdf
 204. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン. 協和企画 2014.
 205. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 1052–1064. PMID: [22975095](#)
 206. Razonable RR, Humar A. AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 Suppl 4: 93–106. PMID: [23465003](#)
 207. Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14: 633–641. PMID: [22992839](#)
 208. Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 611–620. PMID: [15023154](#)
 209. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1346–1353. PMID: [7620022](#)
 210. Allen UD, Preiksaitis JK. AST Infectious Diseases Community of Practice. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 Suppl: 107–120. PMID: [23465004](#)
 211. Humar A, Michaels M. AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 262–274. PMID: [16426310](#)
 212. Wilck MB, Zuckerman RA. AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 Suppl: 121–127. PMID: [23465005](#)
 213. Baden LR, Katz JT, Franck L, et al. Successful toxoplasmosis prophylaxis after orthotopic cardiac transplantation with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Transplantation* 2003; 75: 339–343. PMID: [12589155](#)
 214. 日本移植学会, 日本臨床腎移植学会. 腎移植における HTLV-1 感染に関する注意喚起. http://www.asas.or.jp/jst/pdf/info_20121212.pdf
 215. Yoshizumi T, Shirabe K, Ikegami T, et al. Impact of human T cell leukemia virus type 1 in living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12: 1479–1485. PMID: [22486853](#)
 216. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21: 245–274. PMID: [22137237](#)
 217. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1710–1720. PMID: [16297770](#)
 218. Uber WE, Self SE, Van Bakel AB, et al. Acute antibody-mediated rejection following heart transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7: 2064–2074. PMID: [17614978](#)
 219. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 1147–1162. PMID: [24263017](#)
 220. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The

- International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant* 1990; 9: 587–593. PMID: [2277293](#)
221. Spiegelhalter DJ, Stovin PG. An analysis of repeated biopsies following cardiac transplantation. *Stat Med* 1983; 2: 33–40. PMID: [6359316](#)
222. Atkinson JB. Endomyocardial biopsy of cardiac allografts and transplant atherosclerosis. In: Virmani R, Burke A, Farb A, editors. *Atlas of Cardiovascular Pathology*. Saunders Company 1996: 24.
223. Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 58–69. PMID: [12531414](#)
224. Benza RL, Tallaj J. Cardiac Allograft Vasculopathy (Chronic Rejection). In: Kirklín JK, Young JB, McGiffin DC, editors. *Heart Transplantation*. Churchill Livingstone 2002: 616.
225. Hosenpud JD, Shipley GD, Wagner CR. Cardiac allograft vasculopathy: current concepts, recent developments, and future directions. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 9–23. PMID: [1540617](#)
226. 松田暉監修, 布田伸一, 福島教偉編. 心臓移植. 丸善出版 2012: 295–300.
227. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126. PMID: [9887164](#)
228. 布田伸一, 藤井千恵子, 堀田典寛, 他. 心移植遠隔期における移植心冠動脈病変の検討. *脈管学* 2001; 41: 887–893.
- 228a. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 717–27. PMID: [20620917](#)
229. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. Cardiac Transplant Research Database. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 744–753. PMID: [9730422](#)
230. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of “angiographically silent” intimal thickening. *Circulation* 1992; 85: 979–987. PMID: [1537134](#)
231. Tuzcu EM, Kapadia SR, Sachar R, et al. Intravascular ultrasound evidence of angiographically silent progression in coronary atherosclerosis predicts long-term morbidity and mortality after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1538–1542. PMID: [15862431](#)
232. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1532–1537. PMID: [15862430](#)
233. Spes CH, Klauss V, Mudra H, et al. Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with coronary angiography and intravascular ultrasound. *Circulation* 1999; 100: 509–515. PMID: [10430765](#)
234. Derumeaux G, Redonnet M, Mouton-Schleifer D, et al. Dobutamine stress echocardiography in orthotopic heart transplant recipients. VACOMED Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1665–1672. PMID: [7759721](#)
235. Sigurdsson G, Carrascosa P, Yamani MH, et al. Detection of transplant coronary artery disease using multidetector computed tomography with adaptive multisegment reconstruction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 772–778. PMID: [16904548](#)
236. Romeo G, Houyel L, Angel CY, et al. Coronary stenosis detection by 16-slice computed tomography in heart transplant patients: comparison with conventional angiography and impact on clinical management. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1826–1831. PMID: [15936614](#)
237. Nunoda S, Machida H, Sekikawa A, et al. Evaluation of cardiac allograft vasculopathy by multidetector computed tomography and whole-heart magnetic resonance coronary angiography. *Circ J* 2010; 74: 946–953. PMID: [20215697](#)
238. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 621–627. PMID: [7637722](#)
239. Kobashigawa JA. Cardiac allograft vasculopathy in heart transplant patients: pathologic and clinical aspects for angioplasty/stenting. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 462–463. PMID: [16875969](#)
- 239a. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: S1–155. PMID: [19845597](#)
- 239b. Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology and British Transplantation Society. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010; 149: 693–705. PMID: [20408848](#)
- 239c. Choquet S, Oertel S, LeBlond V, et al. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol* 2007; 86: 599–607. PMID: [17522862](#)
240. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931–40. PMID: [12954741](#)
241. Ostermann ME, Rogers CA, Saeed I, et al. steering group of the UK Cardiothoracic Transplant Audit. Pre-existing renal failure doubles 30-day mortality after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1231–7. PMID: [15539120](#)
242. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777–787. PMID: [12378366](#)
243. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン (2015年版). 日本骨粗鬆症学会, 日本骨代謝学会, 骨粗鬆症財団, ライフサイエンス出版 2015: 162–163.
244. 松田暉, 福島教偉. 心臓移植におけるレシピエント移植コーディネーターの実践. 松田暉 監修, 福島教偉 編集. レシピエント移植コーディネーターマニュアル. 日本医学館 2005: 373–377.
245. Pope SE, Stinson EB, Daughters GT, et al. Exercise response of the denervated heart in long-term cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1980; 46: 213–218. PMID: [6773405](#)
246. Quigg RJ, Rocco MB, Gauthier DF, et al. Mechanism of the attenuated peak heart rate response to exercise after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 338–344. PMID: [2666478](#)
247. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, et al. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med* 2001; 345: 731–738. PMID: [11547742](#)
248. Wilson RF, Johnson TH, Haidet GC, et al. Sympathetic reinnervation of the sinus node and exercise hemodynamics after cardiac transplantation. *Circulation* 2000; 101: 2727–2733. PMID: [10851211](#)
249. Uberfuhr P, Frey AW, Reichart B. Vagal reinnervation in the long term after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 946–950. PMID: [11044688](#)
250. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, et al. Recipients with shorter cardiopulmonary bypass time achieve improvement of parasympathetic reinnervation within 6 months after heart transplantation. *Int Heart J* 2014; 55: 440–444. PMID: [25109945](#)
251. Pflugfelder PW, Purves PD, McKenzie FN, et al. Cardiac dynamics during supine exercise in cyclosporine-treated orthotopic heart transplant recipients: assessment by radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 336–341. PMID: [3298362](#)
252. Leyh RG, Jahnke AW, Kraatz EG, et al. Cardiovascular dynamics and dimensions after bicaval and standard cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1495–1500. PMID: [7771830](#)
253. Young JB, Leon CA, Short HD, et al. Evolution of hemodynamics after orthotopic heart and heart-lung transplantation: early restrictive patterns persisting in occult fashion. *J Heart Transplant* 1987; 6: 34–43. PMID: [3112344](#)
254. Okita K, Kinugawa S, Tsutsui H. Exercise intolerance in chronic heart failure--skeletal muscle dysfunction and potential therapies. *Circ J* 2013; 77: 293–300. PMID: [23337207](#)
255. Stratton JR, Kemp GJ, Daly RC, et al. Effects of cardiac transplantation on bioenergetic abnormalities of skeletal muscle in congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89: 1624–1631. PMID: [8149530](#)
256. Lampert E, Mettauer B, Hoppeler H, et al. Structure of skeletal muscle in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 980–984. PMID: [8837577](#)
257. Williams TJ, McKenna MJ. Exercise limitation following transplantation. *Compr Physiol* 2012; 2: 1937–1979. PMID: [23723030](#)
258. Kavanagh T, Yacoub MH, Mertens DJ, et al. Cardiorespiratory responses to exercise training after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1988; 77: 162–171. PMID: [3275506](#)
259. Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, et al. A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340: 272–277. PMID: [9920951](#)
260. Hsieh PL, Wu YT, Chao WJ. Effects of exercise training in heart transplant recipients: a meta-analysis. *Cardiology* 2011; 120: 27–35. PMID: [22094922](#)
261. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association

- Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003; 107: 1210–1225. PMID: [12615804](#)
262. 日本循環器学会. 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2012年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nohara_h.pdf
263. De Geest S, Dobbels F, Fluri C, et al. Adherence to the therapeutic regimen in heart, lung, and heart-lung transplant recipients. *J Cardiovasc Nurs* 2005; 20 Suppl: S88–S98. PMID: [16160588](#)
264. Fine RN, Becker Y, De Geest S, et al. Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant* 2009; 9: 35–41. PMID: [19133930](#)
265. Cupples S, Dew MA, Grady KL, et al. Report of the Psychosocial Outcomes Workgroup of the Nursing and Social Sciences Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation: present status of research on psychosocial outcomes in cardiothoracic transplantation: review and recommendations for the field. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 716–725. PMID: [16730578](#)
266. Corbett C, Armstrong MJ, Neuberger J. Tobacco smoking and solid organ transplantation. *Transplantation* 2012; 94: 979–987. PMID: [23169222](#)
267. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, et al. Alcohol and substance abuse in solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2013; 96: 1015–1024. PMID: [24025323](#)
268. Dew MA, DiMartini AF. Psychological disorders and distress after adult cardiothoracic transplantation. *J Cardiovasc Nurs* 2005; 20 suppl: S51–S66. PMID: [16160585](#)
269. Dobbels F, De Geest S, Martin S, et al. Prevalence and correlates of depression symptoms at 10 years after heart transplantation: continuous attention required. *Transpl Int* 2004; 17: 424–431. PMID: [15338116](#)
270. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation* 2008; 118: 1768–1775. PMID: [18824640](#)
271. Dew MA, Kormos RL, Roth LH, et al. Early post-transplant medical compliance and mental health predict physical morbidity and mortality one to three years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 549–562. PMID: [10395353](#)
272. Havik OE, Sivertsen B, Relbo A, et al. Depressive symptoms and all-cause mortality after heart transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 97–103. PMID: [17627244](#)
273. Sirri L, Potena L, Masetti M, et al. Psychological predictors of mortality in heart transplanted patients: a prospective, 6-year follow-up study. *Transplantation* 2010; 89: 879–886. PMID: [20068507](#)
274. Fusar-Poli P, Picchioni M, Martinelli V, et al. Anti-depressive therapies after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 785–793. PMID: [16818121](#)
275. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701–709. PMID: [12169073](#)
276. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, et al. SADHART-CHF Investigators. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 692–699. PMID: [20723799](#)
277. Taylor D, Paton C, Kapur S, editors. Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 11th edn. Wiley 2012.
278. Paris W, White-Williams C. Social adaptation after cardiothoracic transplantation: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs* 2005; 20 suppl: S67–S73. PMID: [16160586](#)
279. Kristen AV, Ammon K, Koch A, et al. Return to work after heart transplantation: discrepancy with subjective work ability. *Transplantation* 2009; 87: 1001–1005. PMID: [19352118](#)
280. De Baere C, Delva D, Kloeck A, et al. Return to work and social participation: does type of organ transplantation matter? *Transplantation* 2010; 89: 1009–1015. PMID: [20147883](#)
281. 日本循環器学会. 循環器疾患における末期医療に関する提言. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_nonogi_h.pdf
282. 平成21年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業 (研究代表者 貫井英明). 小児の脳死判定及び臓器提供等に関する調査研究.
283. Bailey LL. Heart transplantation techniques in complex congenital heart disease. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S168–S175. PMID: [8312331](#)
284. Fukushima N, Gundry SR, Razzouk AJ, et al. Growth of oversized grafts in neonatal heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1659–1663; discussion 1663–1664. PMID: [8787459](#)
285. Bailey L, Kahan B, Nehlsen-Cannarella S, et al. Session V: The neonatal immune system: window of opportunity? *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 828–840. PMID: [1742295](#)
286. Boucek MM, Mathis CM, Boucek RJ, et al. Prospective evaluation of echocardiography for primary rejection surveillance after infant heart transplantation: comparison with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 66–73. PMID: [8167130](#)
287. 日本循環器学会. 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_sachi_h.pdf
288. 移植関係学会合同委員会. 心臓移植レシピエント適応基準と登録のガイドライン (1997年7月). http://www.medi-net.or.jp/tcnet/DATA/rcp_h2.html
289. Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, et al. Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 115: 658–676. PMID: [17261651](#)
290. Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 979–988. PMID: [24054806](#)
291. Fricker FJ, Addonizio L, Bernstein D, et al. Heart transplantation in children: indications. Report of the Ad Hoc Subcommittee of the Pediatric Committee of the American Society of Transplantation (AST). *Pediatr Transplant* 1999; 3: 333–342. PMID: [10562980](#)
292. Alvarez JA, Orav EJ, Wilkinson JD, et al. Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. Competing risks for death and cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation* 2011; 124: 814–823. PMID: [21788591](#)
293. Alsoufi B, Kanter K, McCracken C, et al. Outcomes and risk factors for heart transplantation in children with end-stage cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 85–92. PMID: [25724907](#)
294. Friedman RA, Moak JP, Garson A. Clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 152–156. PMID: [2050918](#)
295. Griffin ML, Hernandez A, Martin TC, et al. Dilated cardiomyopathy in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 139–144. PMID: [3275703](#)
296. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, et al. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 2490–2496. PMID: [10831523](#)
297. Chen SC, Balfour IC, Jureidini S. Clinical spectrum of restrictive cardiomyopathy in children. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 90–92. PMID: [11166616](#)
298. Kimberling MT, Balzer DT, Hirsch R, et al. Cardiac transplantation for pediatric restrictive cardiomyopathy: presentation, evaluation, and short-term outcome. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 455–459. PMID: [11927222](#)
299. Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, et al. Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2012; 126: 1237–1244. PMID: [22843787](#)
300. Alsoufi B, Deshpande S, McCracken C, et al. Results of heart transplantation following failed staged palliation of hypoplastic left heart syndrome and related single ventricle anomalies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48: 792–798. PMID: [25602055](#)
301. Jenkins PC, Flanagan MF, Jenkins KJ, et al. Survival analysis and risk factors for mortality in transplantation and staged surgery for hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1178–1185. PMID: [11028468](#)
302. Lamour JM, Kanter KR, Naftel DC, et al. Cardiac Transplant Registry Database. The effect of age, diagnosis, and previous surgery in children and adults undergoing heart transplantation for congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 160–165. PMID: [19573734](#)
303. Bernstein D, Naftel D, Chin C, et al. Pediatric Heart Transplant Study. Outcome of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study. *Circulation* 2006; 114: 273–280. PMID: [16847155](#)
304. Kovach JR, Naftel DC, Pearce FB, et al. Comparison of risk factors and outcomes for pediatric patients listed for heart transplantation after bidirectional Glenn and after Fontan: an analysis from the Pediatric Heart Transplant Study. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 133–139. PMID: [22168962](#)

305. Holmgren D, Berggren H, Wåhländer H, et al. Reversal of protein-losing enteropathy in a child with Fontan circulation is correlated with central venous pressure after heart transplantation. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 135–137. PMID: [11328553](#)
306. Lamour JM, Hsu DT, Kichuk MR, et al. Regression of pulmonary arteriovenous malformations following heart transplantation. *Pediatr Transplant* 2000; 4: 280–284. PMID: [11079267](#)
307. Checchia PA, Pahl E, Shaddy RE, et al. Cardiac transplantation for Kawasaki disease. *Pediatrics* 1997; 100: 695–699. PMID: [9310527](#)
308. Kieler-Jensen N, Ricksten SE, Stenqvist O, et al. Inhaled nitric oxide in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 366–375. PMID: [8061011](#)
309. Larsen RL, Eguchi JH, Mulla NF, et al. Usefulness of cardiac transplantation in children with visceral heterotaxy (asplenic and polysplenic syndromes and single right-sided spleen with levocardia) and comparison of results with cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1275–1279. PMID: [12031727](#)
310. Razzouk AJ, Gundry SR, Chinnock RE, et al. Orthotopic transplantation for total anomalous pulmonary venous connection associated with complex congenital heart disease. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 713–717. PMID: [7578180](#)
311. Bartoli CR, Rogers BD, Ionan CE, et al. End-diastolic flow reversal limits the efficacy of pediatric intra-aortic balloon pump counterpulsation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 1660–1667. PMID: [24139614](#)
312. Stolar CJ, Snedecor SM, Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation and neonatal respiratory failure: experience from the extracorporeal life support organization. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 563–571. PMID: [2061812](#)
313. Dipchand AI, Naftel DC, Feingold B, et al. Pediatric Heart Transplant Study Investigators. Outcomes of children with cardiomyopathy listed for transplant: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1312–1321. PMID: [19782592](#)
314. Etz C, Welp H, Tjan TD, et al. Successful long-term bridge to transplant in a 5-year-old boy with the EXCOR left ventricular assist device. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52: 232–234. PMID: [15293161](#)
315. Eghtesady P, Almond CS, Tjossem C, et al. Berlin Heart Investigators. Post-transplant outcomes of children bridged to transplant with the Berlin Heart EXCOR Pediatric ventricular assist device. *Circulation* 2013; 128: S24–S31. PMID: [24030413](#)
316. Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, et al. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation* 2013; 127: 1702–1711. PMID: [23538380](#)
317. Conway J, St Louis J, Morales DL, et al. Delineating survival outcomes in children <10 kg bridged to transplant or recovery with the Berlin Heart EXCOR Ventricular Assist Device. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 70–77. PMID: [25454394](#)
318. Schmid C, Tjan TD, Scheld HH. Techniques of pediatric heart transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53 Suppl: S141–S145. PMID: [15704037](#)
319. Sievers HH, Weyand M, Kraatz EG, et al. An alternative technique for orthotopic cardiac transplantation, with preservation of the normal anatomy of the right atrium. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39: 70–72. PMID: [1877054](#)
320. Deleted in proof.
321. Deleted in proof.
322. Kanani M, Hoskote A, Carter C, et al. Increasing donor-recipient weight mismatch in pediatric orthotopic heart transplantation does not adversely affect outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 427–434. PMID: [21903406](#)
323. Tamisier D, Vouhé 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* 1996; 15: 190–195. PMID: [8672523](#)
324. Razzouk AJ, Bailey LL. Heart transplantation in children for end-stage congenital heart disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2014; 17: 69–76. PMID: [24725720](#)
325. Morgan CT, Manlhiot C, McCrindle BW, et al. Outcome, incidence and risk factors for stroke after pediatric heart transplantation: An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 597–602. PMID: [26996929](#)
326. Agarwal A, Kapur G, Altinok D. Childhood posterior reversible encephalopathy syndrome: Magnetic resonance imaging findings with emphasis on increased leptomeningeal FLAIR signal. *Neuroradiol J* 2015; 28: 638–643. PMID: [26515749](#)
327. Uber PA, Mehra MR. Induction therapy in heart transplantation: is there a role? *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 205–209. PMID: [17346621](#)
328. Auerbach SR, Gralla J, Campbell DN, et al. Steroid avoidance in pediatric heart transplantation results in excellent graft survival. *Transplantation* 2014; 97: 474–480. PMID: [24389908](#)
329. Radley-Smith R, Wray J, Chinnock RE, et al. Child development posttransplant: Growth, intellectual/developmental functioning, and psychosocial functioning. In: Canter CE, Kirklin JK. ISHLT Monograph Volume 2: Pediatric Heart Transplantation 2007: 203–214.
330. Cohen A, Addonizio LJ, Softness B, et al. Growth and skeletal maturation after pediatric cardiac transplantation. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 126–135. PMID: [15049792](#)
331. Baum D, Bernstein D, Starnes VA, et al. Pediatric heart transplantation at Stanford: results of a 15-year experience. *Pediatrics* 1991; 88: 203–214. PMID: [1861916](#)
332. Helenius I, Jalanko H, Remes V, et al. Scoliosis after solid organ transplantation in children and adolescents. *Am J Transplant* 2006; 6: 324–330. PMID: [16426316](#)
333. de Broux E, Huot CH, Chartrand S, et al. Growth and pubertal development following pediatric heart transplantation: a 15-year experience at Ste-Justine Hospital. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 825–833. PMID: [11008070](#)
334. Baum M, Freier MC, Freeman KR, et al. Developmental outcomes and cognitive functioning in infant and child heart transplant recipients. *Prog Pediatr Cardiol* 2000; 11: 159–163. PMID: [10856697](#)
335. Fleisher BE, Baum D, Brudos G, et al. Infant heart transplantation at Stanford: growth and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics* 2002; 109: 1–7. PMID: [11773534](#)
336. Wray J, Radley-Smith R. Longitudinal assessment of psychological functioning in children after heart or heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 345–352. PMID: [16507430](#)
337. Wray J, Long T, Radley-Smith R, et al. Returning to school after heart or heart-lung transplantation: how well do children adjust? *Transplantation* 2001; 72: 100–106. PMID: [11468542](#)
338. DeMaso DR, Douglas Kelley S, Bastardi H, et al. The longitudinal impact of psychological functioning, medical severity, and family functioning in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 473–480. PMID: [15063408](#)
339. Mintzer LL, Stuber ML, Seacord D, et al. Traumatic stress symptoms in adolescent organ transplant recipients. *Pediatrics* 2005; 115: 1640–1644. PMID: [15930227](#)
340. Serrano-Ikkos E, Lask B, Whitehead B, et al. Incomplete adherence after pediatric heart and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1177–1183. PMID: [9883758](#)
341. Wray J, Waters S, Radley-Smith R, et al. Adherence in adolescents and young adults following heart or heart-lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 694–700. PMID: [16911493](#)
342. Shellmer DA, Dabbs AD, Dew MA. Medical adherence in pediatric organ transplantation: what are the next steps? *Curr Opin Organ Transplant* 2011; 16: 509–514. PMID: [21836517](#)
343. Serrano-Ikkos E, Lask B, Whitehead B, et al. Heart or heart-lung transplantation: psychosocial outcome. *Pediatr Transplant* 1999; 3: 301–308. PMID: [10562975](#)
344. Meaux JB, Green A, Nelson MK, et al. Transition to self-management after pediatric heart transplant. *Prog Transplant* 2014; 24: 226–233. PMID: [25193722](#)
345. Chinnock R, Webber SA, Dipchand AI, et al. Pediatric Heart Transplant Study. A 16-year multi-institutional study of the role of age and EBV status on PTLD incidence among pediatric heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2012; 12: 3061–3068. PMID: [23072522](#)
346. Karbasi-Afshar R, Taheri S. Rituximab is Indispensable for Pediatric Heart Transplant Recipients Developing Post Transplant Lymphoproliferative Disorders. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2013; 3: 125–134. PMID: [24575284](#)
347. Dipchand AI, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official pediatric heart transplantation report—2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 985–995. PMID: [25242123](#)
348. Daly KP, Chakravarti SB, Tresler M, et al. Sudden death after pediatric heart transplantation: analysis of data from the Pediatric Heart Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 1395–1402. PMID: [21996348](#)
349. Chin C, Naftel D, Pahl E, et al. Pediatric Heart Transplant Study. Cardiac re-transplantation in pediatrics: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1420–1424. PMID: [17178335](#)
350. Karamichalis JM, Miyamoto SD, Campbell DN, et al. Pediatric cardiac retransplant: differing patterns of primary graft failure by age

- at first transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 223–230. PMID: [21047651](#)
351. Singh TP, Naftel DC, Addonizio L, et al. Association of race and socioeconomic position with outcomes in pediatric heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 2116–2123. PMID: [20883546](#)
352. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 557–564. PMID: [6799824](#)
353. Yusef RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1264–1277. PMID: [26454740](#)
354. Spray TL, Mallory GB, Canter CE, et al. Pediatric lung transplantation for pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 216–23; discussion 224–5. PMID: [1637208](#)
355. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19: 1845–1855. PMID: [9886728](#)
356. Sawa Y, Matsumiya G, Shigemura S, et al. First successful heart-lung transplantation in Japan: report of a case. *Surg Today* 2013; 43: 1461–1466. PMID: [23423216](#)
357. 布田伸一. 心移植サポートについて. *循環器専門医* 1998; 6: 253–258.
358. 厚生労働省. 脳死下での臓器提供事例に係る検証会議 検証のまとめ (平成 25 年 5 月 24 日). <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000037260.pdf>
359. Cowan SW, Davison JM, Doria C, et al. Pregnancy after cardiac transplantation. *Cardiol Clin* 2012; 30: 441–52. PMID: [22813369](#)
- 359a. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2004; 103–114. PMID: [16704142](#)
360. Isobe M, Narula J, Southern JF, et al. Imaging the rejecting heart. In vivo detection of major histocompatibility complex class II antigen induction. *Circulation* 1992; 85: 738–746. PMID: [1735166](#)
361. Ohtani H, Strauss HW, Southern JF, et al. Imaging of intercellular adhesion molecule-1 induction in rejecting heart: a new scintigraphic approach to detect early allograft rejection. *Transplant Proc* 1993; 25: 867–869. PMID: [8095110](#)
362. University of California, Department of Surgery, Immunogenetics and Transplantation Laboratory. Cylex® Immuknow®. <http://www.itl.surgery.ucsf.edu/diagnostic-services/cylex-immuknow.aspx>
363. CareDx, Inc. AlloMap. <http://allomap.com/>
364. Isobe M, Yagita H, Okumura K, et al. Specific acceptance of cardiac allograft after treatment with antibodies to ICAM-1 and LFA-1. *Science* 1992; 255: 1125–1127. PMID: [1347662](#)
365. Suzuki J, Isobe M, Morishita R, et al. Prevention of graft coronary arteriosclerosis by antisense cdk2 kinase oligonucleotide. *Nat Med* 1997; 3: 900–903. PMID: [9256282](#)
366. Isobe M, Kosuge H, Suzuki J. T cell costimulation in the development of cardiac allograft vasculopathy: potential targets for therapeutic interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1447–1456. PMID: [16627812](#)