

最近の話題

補助人工心臓の末期拡張型心筋症治療における新しい展開 — 心臓移植へのブリッジ使用から根本的治療手段としての展開の可能性 —

西田 博*, 小柳 仁*

特発性の拡張型心筋症の病因は未だ特定されておらず、従って、その根本的治療法も確立されていない。心不全に対する対症的強心療法、 β 遮断剤投与、ACE阻害剤投与などによる後負荷軽減療法などのあらゆる内科治療に抵抗し心不全状態が進行する末期拡張型心筋症に対しては、置換外科である心臓移植のみが今日唯一の治療手段、救命法である。移植治療が定着した諸外国ではドナー不足が最も深刻な問題となっており、補助人工心臓 (LVAD) はドナー心臓が available となるまでの循環維持、つまりは唯一の延命手段として盛んに臨床使用されている。このような LVAD のブリッジ (橋渡し) 使用は、当初はせいぜい 1 カ月の補助期間であったものが、ドナー不足の一層の深刻化、補助心臓そのものの耐久性の向上などがあいまって現在では数カ月の補助が日常的となりつつあり、1 年前後の長期補助も決して稀ではない状況にある。近年、このような長期補助循環症例の中に、心機能が顕著な回復を示し、LVAD からの離脱が可能となり離脱後も比較的良好な心機能のもとに退院し生存している症例が存在することがドイツなどから報告され、日本の新聞紙上でも注目を集めているのは周知の事実である。

日本でも国立循環器病センターから同様な症例が 1 例報告されており、LVAD による長期循環補助によって末期拡張型心筋症がいかにも根治 (?) したがごとき状態にまで改善する症例が少数例ながらも現に存在することは否定し得ない事実であろう。

しかし、一方で以下の様な疑問が生じてくることも否めない。つまり、

- 1) この現象は、根本的な心機能の改善ではなく何らかのきっかけで急性増悪した中等症拡張型心筋症例が LVAD による強力な循環補助によっていわゆる悪循環が断ち切られることによって、たまたまある一定期間のみ心機能のよい状態、つまり悪性腫瘍でいう remission (寛解期) のような状態になったのみなのではないのか? その効果は永続性なのか?
- 2) 心機能改善の理論的、病理学的背景は何か? そして、拡張型心筋症の病因とどのよう関係しているのか?
- 3) 改善を示す例と、無効例の事前の判別は可能なのか?
- 4) LVAD 離脱の目安はあるのか? などである。

上記の 1) の疑問を支持する論文として、Cleveland Clinic の McCarthy¹⁾、Nakatani²⁾らの報告がある。Thermo Cardiosystem 社製の Heart-Mate という LVAD による循環補助を受けた拡張型心筋症 19 例 (平均補助期間 68 ± 33 日) で、装着時から移植時の脱着時に至る経時的な経食道心エコー図による心機能の評価および装着時および脱着時の病理組織所見の比較検討の結果は、

- ① 左室の dimension、つまり LVDD, LVDs は装着直後より有意に ($p < 0.001$) 減少するもさらなる経時変化はなし。また LVFS は当初より有意の改善なし。
- ② 左室壁厚は、中隔も後壁も直後に有意に ($p < 0.001$) 増加するもその後の変化はなし。①、②をあわせて左室 wall stress の減少を示唆。

*東京女子医科大学日本心臓血圧研究所循環器外科

③ 急性の心筋細胞障害の指標である wavy fibers や contraction band necrosis は有意に ($p < 0.001$ および $p < 0.01$) 減少するも、心筋の fibrosis 線維化は有意に ($p < 0.05$) 増加。心筋細胞の径は軽度増大傾向 ($p = 0.065$)

と、心機能の“回復”は認められず loading condition (負荷状態) の変化にすぎない¹⁾と考察している。また長期補助は心筋細胞の萎縮や心筋細胞障害の進行を伴わぬ急性の心筋細胞障害像の改善や心筋の fibrosis 増加の所見は左室を休息させている (resting) 状態に過ぎないとしている。

次に拡張型心筋症の根治 (full recovery) 症例 = LVAD 離脱後長期生存例を多数報告している Berlin Heart Center の Mueller, Hetzer らの報告³⁾ ~⁶⁾の要旨を紹介する。

① LVAD を装着した末期拡張型心筋症例15例のうち LVAD 装着前に抗 β_1 自己抗体が陽性であった12例では12~16週の補助により自己抗体は陰性化し、左室収縮末期径が平均74mmから55mmに減少したのみならず左室駆出率も平均15%から47.5%に改善したのに対して陰性例ではこれらの改善なし。短時間の LVAD の on-off テストではこれらの変化は全く認められず、この12例中1例で LVAD 離脱に成功。LVAD 補助による心負荷の軽減、冠灌流の改善が心筋の抗原性を変化させ自己抗体の低下から心機能の回復がもたらされるという病因の推測がなされている。以上より臨床像の悪化を示す末期拡張型心筋症例で自己抗体が高値を示すものにはブリッジとしてではなく離脱を企図した LVAD の使用が期待される³⁾。

② 機械的循環補助の効果をより具体的に示すデータとして上記の自己抗体陽性であった12例を自己心拍同期型の LVAD で補助を行った8例と、非同期型の LVAD で補助を行った4例に分けて比較検討⁴⁾。自己抗体の陰性化に要した平均期間は同期型では14週であったのに対して非同期型では3週長い17週であり、心機能の回復にも同様に非同期型で長期間を要したとしている。より有効な循環補助がより早期の自己抗体の陰性化、および良好な心機能の回復をもたらすという事実は、循環補助が治療の本質をなしていることを示唆している。

③ 1994年4月から1995年6月の間に LVAD 装

着術を受けた17例の末期拡張型心筋症例 (LVDD > 70mm, LVEF < 15%) のうち、8例は3カ月以内に死亡。残る9例では自己抗体値は持続的に減少を続け3カ月以内に陰性化。うち5例で LVDD は平均52.4mm に LVEF は48.8%に改善。同意の得られなかった1例を除き4例で LVAD の離脱に成功。LVAD による補助期間は160日、244日、331日、347日で、LVAD 後の生存期間は13カ月、11カ月、11カ月、7カ月で、4例とも心機能の再悪化はなく自己抗体も陰性を保っている⁵⁾。

④ 自己抗体と相関する免疫系の異常亢進の指標としての membrane attack complex (MAC) として補体系の第5蛋白 (C5b-9) を5例で測定。LVAD 装着前から離脱24から30週まで2週間ごとに測定した結果では、装着前程度に上昇 (9 ± 8) していたものが、装着後7~9週後に最高値 (44 ± 7) に達し、離脱前 (25 ± 15) も依然高値で、離脱24~30週後に 9 ± 4 にまで低下する。低心拍出状態の症例では敗血症様症候群の状態が LVAD 装着によって増強され循環補助中も、離脱後も長期間高値にとどまる。従って離脱後も自己抗体の再発、心機能の再悪化、新たな心筋症状態の出現に十分注意が必要と考察している⁶⁾。

拡張型心筋症におけるいわゆる β 受容体の down regulation のメカニズム

[慢性的交感神経 overactivation → 血中カテコラミンレベルの上昇 → 一過性の心機能上昇 → 心筋内の慢性的 Ca overload] → 心筋細胞障害 → 防御反応 [β 受容体数の減少, ノルエピネフリンへの親和性の低下, 細胞膜に存在する β 受容体のシグナル伝達物質である G 蛋白質の反応性低下, cyclic AMP を合成する adenylyl cyclase の活性低下] → 過度の防御反応 [最低限必要な交感神経系からのシグナルまでもブロックされるレベルまでの抑制] と、 β 遮断薬療法の根拠

[心筋細胞膜上の β 受容体を適度な数塞ぐ → overstimulation の状態からの解放 → β 受容体の数の増加, シグナル伝達の改善]

と、Muller らの報告の関連はどこにあるのだろうか?

拡張型心筋症例の30%に β 受容体に対する自己

抗体が検出されるとされており、これをラットの培養心筋細胞に振りかけると、おそらく β 受容体に結合してシグナルが細胞内に伝達されるためか心拍動が速くなる positive inotropic action が観察されている⁷⁾。

本論文ではカテコラミンのみならずこれらの自己抗体までもが β 受容体に結合してそれをいたずらに刺激すると考えられ、 β 遮断薬が自己抗体の受容体への結合を防ぎ overstimulation 状態を回避するように働いているのではないかと推測している。

以上まとめると、拡張型心筋症例の一部の症例では自己抗体の消長と血行動態、心機能の相関がかなり明らかにされつつあるが、どうしてLVADにより自己抗体が陰性化するのかに関しては④⁶⁾に示すような解析が緒についたばかりで理論的根拠はまだ示されていない。Muellerのグループと Wallukat, Wallenberg などの β 受容体の自己抗体の研究グループは共同研究グループのようであり今後の展開が大いに期待される。

日本でも最近ようやく Novacor 型など長期補助可能な LVAD の拡張型心筋症例への装着が女子医大心研循環器外科などでスタートした。移植という受け皿をもたぬがゆえに長期補助が不可避の日本では、離脱の可能性とその機序を探ることは移植後進国の LVAD 症例を扱う医師に課せられた重要な責務であろう。

追記：1996年7月30, 31日に東京の経団連会館で行われる第6回国際人工心臓シンポジウムに、本稿で紹介した Mueller が来日し、招請講演として最新の知見を発表する予定である⁵⁾。

文 献

- 1) McCarthy PM, Nakatani S, Vargo R, et al : Structural and left ventricular histologic changes after implantable LVAD insertion. *Ann Thorac Surg* 59 : 609-613, 1995
- 2) Nakatani S, McCarthy PM, Marchant KK, et al : Left ventricular echocardiographic and histologic changes : Impact of chronic unloading by implantable ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 27 : 894-901, 1996
- 3) Mueller J, Wallukat G, Weng Y, et al : Simultaneous reduction in Anti- β_1 adrenoceptor autoantibodies and improvement in cardiac function during mechanical support. An indication for weaning from assist device? *Circulation* 92(suppl I):I-378-379, 1995
- 4) Muller J, Wallukat G, Weng Y, et al : Effect of synchronized-non-synchronized-pumping mode on β -receptor autoantibodies (RAAB) in patients with cardiac assist devices (Abstract). Program, pp14-pp15, 34th International Conference, American Society of Extra-Corporeal Technology, March 8-11, 1996, Dallas, Texas, U.S.A.
- 5) Mueller J, Wallukat G, Weng Y, et al : Recovery from dilated cardiomyopathy and anti- β_1 adrenoceptor autoantibodies (Abstract). 6th International Symposium on Artificial Heart and Assist Devices, July 30-31, 1996 Tokyo, Japan
- 6) Muller J, Kunze S, Spiegelsberger S, et al : Significance of membrane attack complex (MAC) in patients during mechanical cardiac support and after weaning from it. *ASAIO Journal* 42 : 51, 1996
- 7) Magnusson Y, Wallukat G, Waagstein F, et al : Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the β_1 -adrenoceptor with positive chronotropic effect. *Circulation* 89 : 2760-2767, 1994