

## 重症心不全治療における心臓移植の役割 —我が国の状況と展望—

松田 暉\*

### はじめに

ヒトでの同種同所性心臓移植は1986年南ア連邦でBarnardにより最初に行われ、我が国でも翌年第一例目が行われたことは良く知られている。世界ではその後10年以上の低迷期を乗り越え、1980年代に入って急速に広まり、現在では年間世界で約3500例にも達し、その累積数は4万例に達する<sup>1,2)</sup>。また、重症心不全治療体系の中での心臓移植は治療選択上不可欠の手段として欧米では認識され定着している<sup>3)</sup>。一方、我が国では第一例が実施されて以来30年を経て昨年やっと再開さればかりである。心臓移植に関する基本的なことと、再開された心臓移植のこれまでの経過、そして今後の展望について述べる。

### 心臓移植の適応条件と審査過程

心臓移植の適応疾患としては従来の治療法では救命ないし延命の期待がもてない重症心疾患で、①拡張型心筋症 (DCM) 及び拡張相肥大型心筋症、②虚血性心筋疾患、③その他、日本循環器学会および日本小児循環器学会の心臓移植適応検討会で承認する心臓疾患である。心臓移植適応条件として、不治の末期的状態にあり、①長期間または繰り返し入院治療を必要とする心不全 (NYHA IV度の既往あり)、②β遮断薬およびACE阻害薬を含む内科的治療では改善しない心不全、③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で、年齢は60歳未満が望ましい、とされている<sup>4,5)</sup>。

心臓移植の適応除外条件としては①心臓以外の重症疾患 (肝腎機能障害、慢性閉塞性肺疾患、悪性腫瘍、重症自己免疫疾患など)、②活動期の消化性潰瘍や感染症、重症糖尿病、重度の肥満および重症の骨粗鬆、③アルコール・薬癖、精神神経疾患、④重度の肺高血圧 (最近生じた肺梗塞、高度の不可逆性肺血管病変などで、薬物を使用しても肺血管抵抗係数が6単位以上、または経肺動脈圧較差が15 mmHg以上) は適応とならない。その他、種々の薬物を規則正しく服用したり、定期的に検査を受ける必要があるため、本人及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が重要である。

### ドナーレシピエント適合

ドナー・レシピエントの適合条件は、血液型が一致または適合、体重差が少ない (-20%~+30%が望ましい)、前感作抗体のないこと [パネル (panel reactive antibody ; PRA) テスト陽性患者は直接Tリンパ球交叉試験を実施] などがあげられる。レシピエント選択の優先順位は、医学的緊急度、血液型適合度、待機期間の順に勘案する。医学的緊急度は、補助人工心臓、IABP、人工呼吸を要するか、ICUやCCU等の重症室に収容され、カテコラミンの持続点滴注射が要する状態を Status 1、待機患者で上記以外の状態を Status 2 とし、原則として Status 1 を優先し、待機期間の長い者が優先される。

### 心臓移植手術

レシピエントの手術は、全身麻酔・人工心肺下に心臓を両心房を残して摘出する。術式としては

\*大阪大学大学院医学系研究科機能制御外科(第一外科)

左右心房，大血管の4カ所で吻合する Lower-Shumway 法が標準である。尚，最近では右房を上下大動脈で吻合する bicaval anastomosis を行う施設も増加している。虚血許容時間は心臓の場合約4時間とされている。この時間は厳密なものではなく摘出前及び保存状態が良ければ5-6時間でも問題が生じない。しかし，統計的には4時間を超えると心機能処す外の発生頻度が増加することから，安全範囲としてこの時間が守られている。

**法律制定後の心臓移植症例**

昨年2月以来これまで国内で行われた心臓移植は計5例である。大阪大学では症例1，4，5が，国立循環器病センターでは症例2，3が行われた。なお，両施設は全例で連携し協力体制を取って対応してきた。各症例の概要を表1，2に示す。第1例目については既に詳細は報告されているがここではその概略を示す<sup>6)</sup>。

症例：40才代，男性

診断：肥大型心筋症拡張相

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：1997年7月に急性心不全にて関連病院入院し，人工呼吸器による治療を一時的に要する

**表1 法制定後我が国で行われた心臓移植症例-1**

症例	年齢・性別	診断	Status	待機期間	(days)
1	40+yr・M	d-HCM	1	Novacor-LVAS	502
2	40+yr・M	DCM	1	Toyobo-LVAS	29
3	20+yr・M	DCM	1	Dopamine	69
4	<10yr・M	DCM	1	Dopamine	182
5	40+yr・M	d-HCM	1	Toyobo-LVAS	878

M：男性，DCM：拡張型心筋症型，d-HCM：肥大型心筋症拡張相，LVAS：補助人工心臓

1，4，5：大阪大学，2，3：国立循環器病センター

ようになり，カテコラミンの持続的投与も始まった。肥大型心筋症拡張相と診断され，カテコラミン依存状態になった。心臓移植適応と判断され，登録後ドパミンの持続点滴から離脱できず，集中治療室ではほぼベッドレストのまま待機となった。約1年後，感冒を契機に心不全症状増悪し，ドパミンの増量を行うも肺水腫となり，人工呼吸管理，大動脈バルーンポンピング管理が必要となったため，当科に緊急転送された。翌日，埋込型左心補助人工心臓装置 (Novacor 型) 装着術を行った(図1)。術後経過は概ね良好で，合併症の発生もなく，2週間後よりトレッドミル等にテリハピリ開始し，4カ月目には外出も可能になっていた。

臓器提供とその後の経緯：平成11年2月28日早朝にドナー情報があり，血液型が一致，体重がドナー推定55kg，レシピエント61kgで適合，CMV抗体がドナー陽性，レシピエント陰性(但しLVAD装着時に輸血していたため，移植前に再検すると陽性であった)であったことから，本人の意思確認を行い臓器提供を受諾した。ドナー心摘出後約1時間40分を要し阪大病院へ搬送された。搬送中にレシピエントの癒着剥離を進め，人工心肺への準備を行った。ドナー心が病院に到着後人工心肺を開始した。レシピエント心を摘出 Lower-Shumway 法に準じて吻合を開始した。左房，右房，大動脈の順に縫合し，肺動脈の後壁をすこし縫合した時点で白血球除去 Terminal Blood Cardioplegia (LDTC) を開始した。肺動脈の吻合終了後，大動脈遮断を解除し，移植心は自然に拍動を開始し，人工心肺から容易に離脱できた。止血並びに Novacor 左心補助人工心臓摘出後，ICU に入室した。

摘出心の病理所見は肥大型心筋症の拡張相であり，心筋細胞の錯綜配列が著しく，線維化も高度

**表2 法制定後我が国で行われた心臓移植症例-2**

症例	術式	虚血時間	術後経過	転帰	移植後経過
1	L-S	3 hr 24 min	順調	社会復帰	16 mo
2	L-S	3 hr 46 min	順調	社会復帰	14 mo
3	Bi-Caval	3 hr 35 min	順調	社会復帰	12 mo
4	L-S	4 hr 09 min	PCPS (2 days)	一般病室リハ中	4 mo
5	L-S	3 hra 28 min	透析 (1 day)	退院	3 mo

L-S: Lower-Shumway法，Bi-Caval: Bicaval 法

1，4，5：大阪大学，2，3：国立循環器病センター

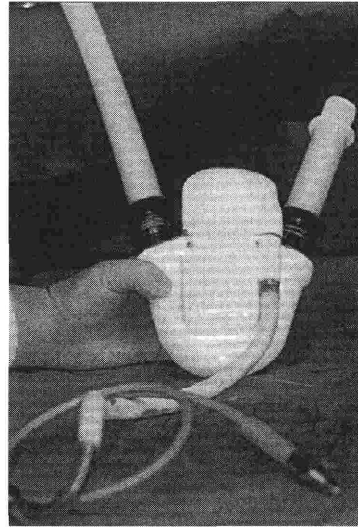
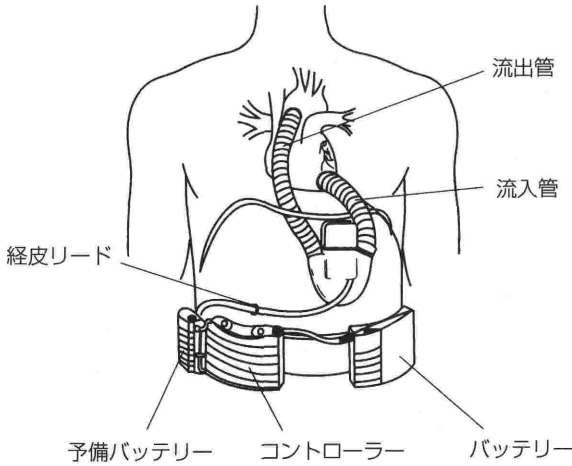


図1 症例1に用いた埋め込み型LVAS (Novacor)

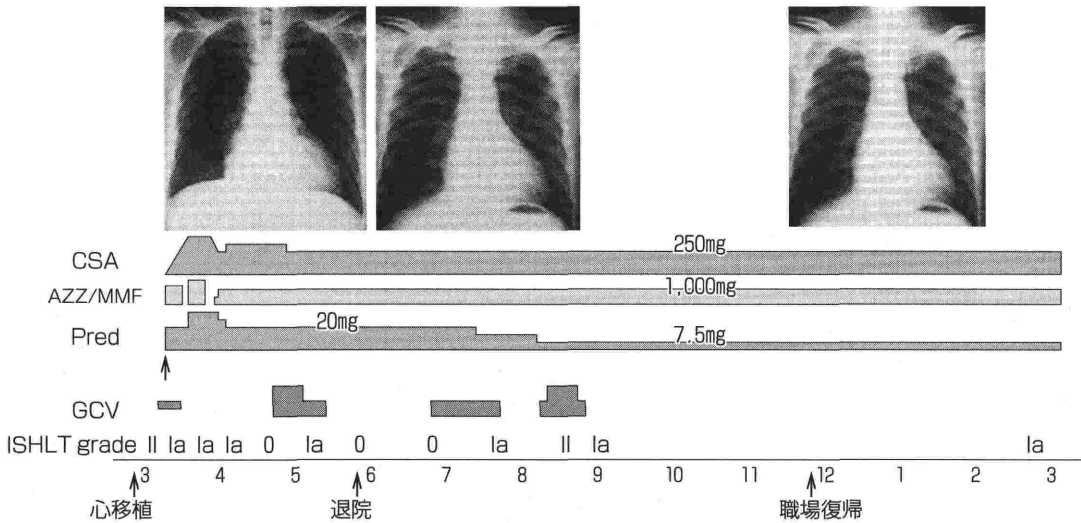


図2 症例1の移植後1年までの経過の概略

で%fibrosisは45%であった。

術後経過：術3日目にドパミンを中止し，術4日目に集中治療部を退室した。術6日目に肝機能障害を血液検査上認めたため，経口抗生薬，アザチオプリンを中止し，プレドニンを30mgに増量した。術8日目に肝機能が改善し，心筋生検でGrade 2であったため，術9日目からアザチオプリンの代用薬としてミコフェノール酸モフェティル (MMF；RS-61443)を開始した。2週目以降

の心筋生検は全てGrade 1aまたは0であった。術42日目に血清中のmRNAが陽性化したため，退院を延期しGancyclovir (10 mg/kg/day)を開始した。mRNAが陰性化したので，GCVを中止し，術75日目に退院した。現在移植後1年4ヶ月を経過したが拒絶反応，感染症を認めることなく社会復帰し外来通院中である(図2)。心電図では洞調律で，移植心のP波のみが見られている。運動耐容能では除神経状態を反映して心拍数の反応は

緩徐であるが、最大酸素消費量は約17 ml/kg/minと低値であるが、心移植後1年目として平均的で、日常生活には支障が生じていない(図3)<sup>7)</sup>。

その後、平成11年の5月と6月に2例の心臓移植が行われた、症例2, 3は国立循環器病センターで行われた。それぞれ年齢は20歳代と40歳代で、共にDCMで、第2例は体外式国立循環器病センター式補助人工心臓からのブリッジ症例であった。ともに、移植後の経過は順調で既に社会復帰している<sup>8)</sup>。平成12年3月末になって症例4が、ついで4月に症例5が共に阪大病院で実施された。

当施設での症例2：小児例で、年齢は10歳未満、左室緻密化不全による心筋症(DCM)で、カテコラミン依存状態で待機中であつた。体重は18kgで体重比で300%までならば成人からの小児への移植も可能性があるとして登録されていた。ドナーは心肺蘇生時間が長く心機能も傷害され通常の場合は適応されない状態であつたが、小児への移植では心機能の若干の低下があつても循環が維持できると判断し、上位成人二人のレシピエントが拒否した後受諾した。移植術としてはサイズの

違いには対応できたが、体外循環離脱に時間を要した。移植後、循環不全が生じ補助人工心臓を必要とした。移植後1ヶ月で一般病棟に戻り、移植後3ヶ月の現在リハビリテーションを継続中である。

当施設での症例3：40歳代の男性。肥大型心筋症の拡張相。不整脈を種とした心不全で循環器学会の適応評価を得て登録し、Status-2で待機中であつた、その後埋め込み型除細動器の装着もあつたが、1年を経過した頃より心不全増悪し、補助人工心臓の適応となり、体外式補助心臓を装着した。その状態で3週間目にドナーが出現し移植となった。本例も症例1と同様に補助人工心臓からのブリッジであつた。臓器搬送、移植術は順調に行われた。移植後早期に一時尿量減少があり、血液透析を要したがそのごは経過良好で移植後3ヶ月で退院した。

#### 補助人工心臓の役割

本邦で再開された心臓移植も5例に達したが、そのうち3例は補助人工心臓(LVAD)からのブリッジであつた。このことは如何にレシピエン

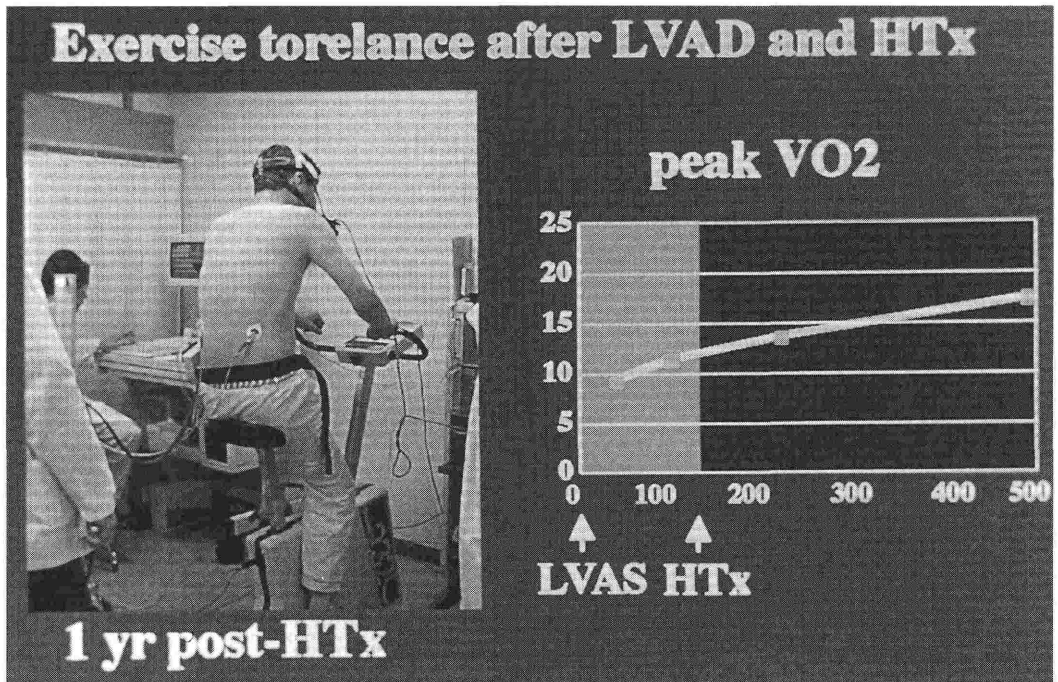


図3 症例1の移植後1年での状況(運動負荷中)

トが追い込まれた状況にあるかを物語っている。LVAS からの移植へのブリッジは海外では既に軌道に乗っており、体外式、埋め込み式を含め最終的に60%程度の患者さんが移植の後に退院している<sup>9)</sup>。現在我が国で使用可能な補助人工心臓には東洋紡（国立循環器病センター型）およびアイシン精機（東大型）の空気駆動体外式 LVAS と Novacor 型電気駆動の埋め込み型 LVAS がある<sup>10)</sup>。これ以外に個人輸入の方法で空気駆動の埋め込み型 TCIHeartMate がある、しかし、Novacor 型は治験終了後であり現状では使用不可能といえる。補助人工心臓は移植待機患者で心不全が増悪し臓器不全の進行、延命が困難となったときに生命維持と全身状態の改善をはかり移植に持っていくもので、欧米では全体の15%程度がこれに相当すると予想される。我が国では既に国内で補助人工心臓を装着し海外での移植に成功した症例が2例ある<sup>11)</sup>。補助人工心臓の選択は短期間の補助であれば体外式で良い、移植の場合多くは長期となるため合併症や QOL が問題となり、海外では埋め込み型が優先される傾向にある。両心不全の場合は体外式を二つ使用するのが一般的である。本邦でも、TCI の電気駆動型の治験が計画されているが、Novacor とともに早く臨床使用が可能になる日がまたれている。補助人工心臓の装着時期については、臓器不全が進んでしまうと感染症、肝不全と言った多臓器不全が生じやすく救命率は低い。著者らはその時期として、BNP の推移では内科的治療でも 400 ng/dL 以下に下がらない状況、肝機能で総ビリルビンが上昇するようになれば可及的早期に考慮するが、現状では 4 mg/dL 程度が境界線と考えている（表3）<sup>12)</sup>。

### 社会的環境と今後の展望

我が国の脳死からの臓器移植は脳死を死と認める法律が1997年6月に成立し、やっとその道が開かれた。しかし、臓器移植の時に限って脳死を人の死とするものであり、臓器提供も本人の生前の書面での意思表示と家族の同意を必要とすること、15歳以上でないと提供できないことなど移植を推進する側から見ると大変厳しい内容である。このことは我が国における臓器移植のこれまでの過程や文化的特徴、そして医療不信とりわけ臓器移植や脳死を通じての医療への不信感などに起因

表3 肝機能不全からみた補助人工心臓装着のタイミング

LVAS 前 T.Bil	< 4 mg/dl	≥ 4 mg/dl
症例数	12	6
Toyobo	9	5
Novacor	3	0
TCI	0	1
(Toyobo から Novacor, TCI への移行症例は省く)		
MOFによる死亡	2 (16%)	4 (67%)
長期補助	7 (56%)	0 (0%)

T.Bil:血清総ビリルビン値, MOF:多臓器不全

し、一朝一夕には欧米並にはいかないとも考えられる。しかし、少数ではあるが脳死からの臓器移植は開始され、これまで大きな問題は生じていないことより、社会の反応は変化しつつある。アンケート調査では60%が脳死を人の死と考えている。しかし、意思表示カードの所持率はせいぜい6-7%と依然少ない。法律の問題もあるが運用やシステムでの改善も重要であろう。脳死での臓器移植を表示していた方で救急病院関係に収容され死亡された方が2000年3月で127人に達しているが、その半数を少し超える66人は非提供施設で生じている（日本臓器移植ネットワーク寺岡理事のご好意による）。この方々の善意は生かされない。このことに対しても関係者は真摯に対応すべきであろう。

小児については法律で禁止されている状況でもあり、著者らの2例目のように条件の悪い状況に押しやられての実施では本来の成果は期待できないであろう。海外へ渡っての移植を社会的に容認せざるを得ない状況が続いても良いのであろうか。

心臓移植実施施設の拡大も大きな課題である。地域的なことからレシipientにとっては苦しい状況であり、幅広い支援と盛り上がりは現状では限界がある。当面という時期は既に過ぎていると判断すれば実施施設の拡大の時期でもあり、既に学会レベルで準備が進んでいる。

社会的環境は依然厳しいが、末期的心不全の治療体系の中で心臓移植が現実となったわけであり、人工心臓や将来の細胞移植や遺伝子治療との連携でこの分野が一層発展することを願ってやまない<sup>13)</sup>。

最後に、この機会を与えて頂きました東京女子医科大学 小柳 仁会長と編集部の方々のご配慮に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Hosenpud JD, Bennet LE, Keck BM, et al : The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation; Fifth Official Report-1998. *J Heart Lung Transplant* 17 : 656-668, 1998
- 2) 小柳 仁, 八田光弘 : 心臓移植の歴史と現況. *日本臨床* 48 : 104, 1999
- 3) 松田 暉 : 心臓移植の世界の現状と本邦における展望. *日救急医学会誌* 10 : 633-645, 1999
- 4) 是恒之宏 : レシピエント, ドナーの適応基準, 内科医のための心臓移植ハンドブック (監修, 堀 正二, 松田 暉). 大阪大学出版社, 大阪, 1999, pp 8-13
- 5) Fukushima N, Ohtake S, Sawa Y, et al : Predicting outcomes and management of candidates for heart transplantation. *Transplant-Proc* 31 : 1961-1962, 1999
- 6) Matsuda H, Fukushima N, Sawa Y, et al : First brain dead donor heart transplantation under new legislation in Japan. *Jap J Thorac Cardiovasc Surg* 47 : 499-505, 1999
- 7) 松田 暉, 福寫教偉, 吉龍資雄 : 心臓移植と生体適応. *適応医学* 2 : 8-13, 1999
- 8) 北村惣一郎, 中谷武嗣, 八木原俊克ら : 国立循環器病センターで施行した臓器移植法に基づく心臓移植の2例. *日本医事新報* 3948 : 16-23, 1999
- 9) Frazier OH, Macris MP, Myers TJ, et al : Improved survival after extended bridge to cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 57 : 1416-1422, 1994
- 10) 中谷武嗣, 笹子佳門, 小坂井嘉夫ら : 我が国における人工心臓と心臓移植の展望. *今日の移植* 11 : 311-316, 1998
- 11) 八田光弘, 斉藤 聡, 木原信一郎ら : 拡張型心筋症に対する埋め込み型左心補助心臓 (Novacor) の手術. *日胸外会誌* 45 : 1203-1207, 1997
- 12) 西村元延, 松田 暉 : 重症心不全に対する埋め込み型補助人工心臓治療, 我が国における経験. *Heart View* 3 : 408-412, 1999
- 13) 松田 暉, 福寫教偉, 白倉良太 : 本邦における脳死心臓移植例と今後の展望. *呼吸と循環* 48 : 563-569, 2000