

特 集

—臓器移植・人工臓器・再生医療の現況—

我が国における心臓移植，補助人工心臓の現状

獨協医科大学 心臓・血管外科

柴崎 郁子 小川 博永 福田 宏嗣

1. 心臓移植の歴史

Alexis Carrel は、1905年に子犬の心臓を成犬の頸部に血管吻合して移植する実験¹⁾を行い、1912年には血管吻合手技や臓器移植実験でノーベル賞を受賞した。さらに今日の人工心肺の原型である Carrel-Lindbergh Pump を開発し、心臓血管外科領域発展の礎になった。

1967年12月3日、世界初の人から人への心臓移植がケープタウン大学の Christian Barnard により行われた²⁾。翌年には世界で堰を切ったように心臓移植が行われ、その数はほぼ100例に達し、本邦でも世界の30例目に「和田心臓移植」が行われた。

しかし、華々しく始まった心臓移植だが免疫抑制療法が十分に開発されておらず、成績は予想以上に悪く、多発する訟訴や患者選択、免疫反応の抑制、拒絶反応などの多くの問題のなか心臓移植は減少していった。

その中で Stanford 大学は、レシピエントの選択、拒絶反応の対応、心筋生検³⁾などのプログラムを作り、1981年に免疫抑制剤であるシクロスポリンの登場で、世界では急速に心臓移植が再開され、1990年以降では年間に心臓移植は4500-5000例施行されている。

2. 日本の心臓移植

本邦では1968年8月に札幌医科大学で和田心臓移植が行われたが術後83日目に呼吸不全で死亡した。当時の世界心臓移植の成績は1ヶ月生存率が50%にも満たなかったのに対し、83日間は当時の水準をクリアしていたと思われる。しかし世間の目は厳しく、好意的だったメディアや社会の目は一変し暗黒時代へと突入した。日本での心臓移植適応患者は海外に出かける以外移植の道は閉ざされた。1990年3月脳死と臓器移植に関する議論の中、医師3名を含む15名の委員からなる調査委員会が発足され、1992年1月に「脳死及び臓器移植に関する重要事項について」が公表されたが、法律ができるまで行われることはなかった。1994年に国会議員に

よる議員立法で移植法が提出され、1997年6月に成立した。内容は①脳死は臓器移植の時に限って人の死とすること、②本人の生前の書面による意思表示、③家族の同意で年齢は民法上の解釈から15歳以上とされた。その後、臓器移植ネットワークが立ち上がり、心臓移植施設は、東京女子医大、大阪大学と国立循環器病センターの合同チームで始まり、1999年2月に再開第一例目の心臓移植が大阪大学で行われた。臓器提供は厳しい法律や提供施設のしぼりなどで症例数は年間5~10例前後であったが、2010年7月に臓器移植法の改正に伴い現在は年間約70例と増加傾向であるが、OECD諸国内では未だ最低レベルである。現在の心臓移植実施施設は、北海道大学、東北大学、埼玉医科大国際医療センター、東京女子医科大学、東京大学、名古屋大学、大阪大学、国立循環器病センター、岡山大学そして九州大学となっている。

3. 心臓移植の現状

日本臓器移植ネットワークによると2018年6月30日現在、心臓移植待機患者は心肺同時移植を含めると695名となっている。

また日本移植研究会のレジストリー (<http://www.jsht.jp>) によると、移植開始当初は年間5~10例前後であったが、2010年7月に臓器移植法の改正を機に増加し2017年では56例となっている(図1)⁴⁾。適応疾患として拡張型心筋症が全体の68%を占め、次いで拡張相肥大型心筋症が10%、拘束型心筋症が9%となっている。また移植前の患者の状態はここ数年全員が Status-1 であり、体外式補助人工心臓か植込み型補助人工心臓からのブリッジで、待機期間の平均は3年近くになっている(図2, 3)⁴⁾。しかし一方で、補助人工心臓の合併症などにより3割近い患者が死亡しているのも現状である⁴⁾。移植後の5年、10年、15年の生存率だが、世界では75%、60%、40%に対し、日本は93%、88%、84%と非常に成績が良く、これに関しては移植施設の

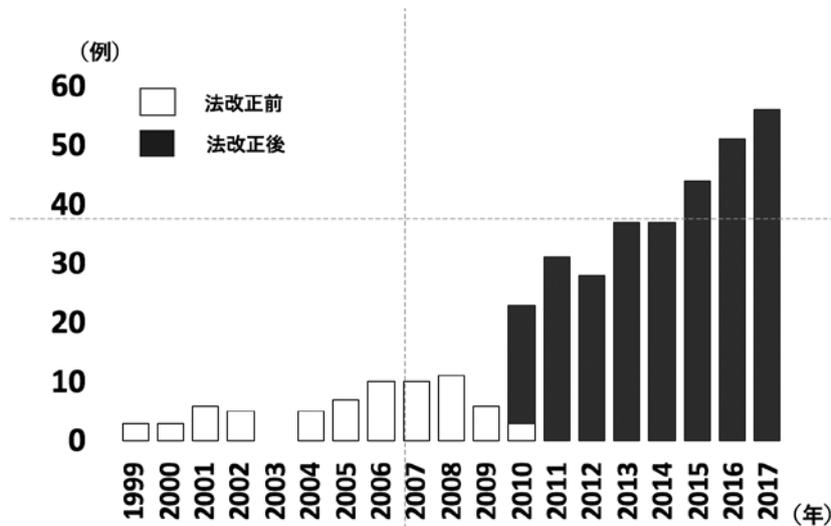


図1 わが国の心臓移植症例の年次推移 (1997.10~2017.12) 「心臓移植レジストリ報告 日本心臓移植研究会まとめ」から。

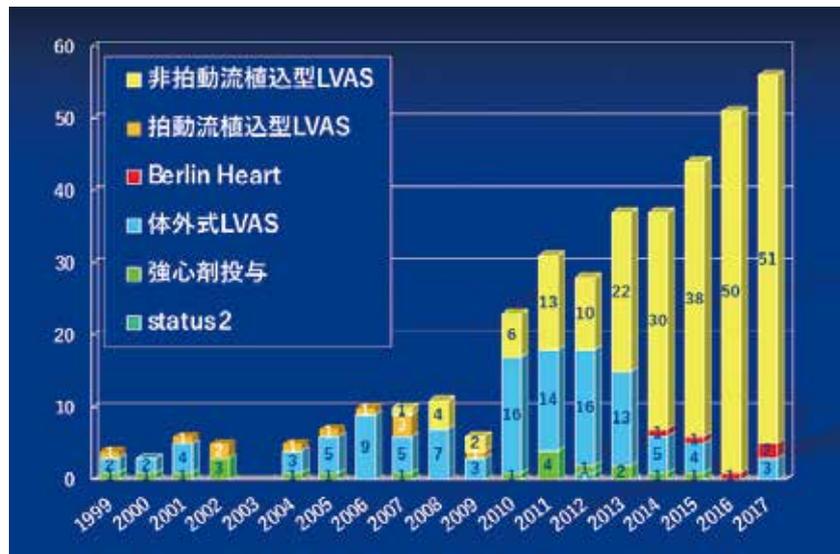


図2 心臓移植患者の移植前の状態 (N=373) (1997.10~2017.12) 「心臓移植レジストリ報告 日本心臓移植研究会まとめ」からほとんどが補助人工心臓を装着されている。

先生方の素晴らしい術後管理の結果だと言えるであろう。

4. 補助人工心臓

治療限界を超えた末期重症心不全の治療に、機械的補助の大動脈内バルーンポンピング (Intra-aortic-balloon pumping : IABP) や静 - 動脈バイパス (Extracorporeal membrane oxygenation : ECM) の適用により向上してきたが、補助循環法や使用期間に限界があり救命できない症例も多いのが現状である。そこで心臓のポンプ機

能に代わる機械的システムが開発されこれが人工心臓である。人工心臓には心臓を全て摘出してその後移植する完全置換型人工心臓 (Total Artificial Heart (TAH)) と心臓は摘出せず心臓を補助する補助人工心臓 (Ventricular Assist Device (VAD)) がある。完全置換型人工心臓、補助人工心臓共に 1960 年代から本格的に開発が開始されたが、完全置換型人工心臓は長期耐久性や血栓形成などの問題で、開発と臨床応用は主に補助人工心臓に移っている。ただ 1980 年代に開発された Jarvik7 は改良され現在は Syncardia temporary CardioWest Total



図3 心臓移植件数と status 1 待機期間の推移 (1997.10~2017.12)

「心臓移植レジストリ報告 日本心臓移植研究会まとめ」から平均待機期間は補助人工心臓を装着した状態で1174日となっている。

Artificial Heartとして心臓移植ブリッジ使用デバイスとして臨床利用されている。一方でVADは左心室補助がメインで、左室から脱血し、大動脈に送血することによって心補助を行っている。

補助人工心臓の治療上の目的としては、(1) Bridge to Recovery (BTR) : 心筋炎など心機能回復までのつなぎ、(2) Bridge to Candidacy : 臓器不全があり、このままでは心臓移植の対象にならない症例に対しVADを植え込んで臓器不全を改善し移植へ持って行く、(3) Bridge to Transplant (BTT) : 心臓移植までのつなぎ、Bridge to device → 体外式から植込型VADへ、(4) Destination Therapy (DT) : 心不全治療としての恒久的使用(現在日本では承認されていない)がある。

デバイスの種類として、体外式VADと植込み型VADの2種類がある。ポンプの役割をする血液ポンプを体外に置く体外式VADと、体内に植え込む植込み型VADがあり、本邦では2010年までは体外式VADのみ保険適応だった。しかし、2011年に植込み型VADが保険償還され重症心不全治療は大きく変化した。しかし脳血管障害や感染症、装置故障による循環不全など命に関わる合併症を引き起こす可能性もある。

この2つの相違は、体外式VADは、患者自身の行動範囲に制限があり入院加療が原則である。それに比べ植込み型VADは、条件がclearすれば在宅治療ができ、社会復帰が可能となった。しかし体外式VADに比べコストが高く、本邦では心臓移植の待機患者のみ使用されている。

人工心臓の適応は国際的にはNYHA IVを細分化したINTERMACS Profile 1~7に規定されている。日本では、INTERMACSをモデルに作成したJ-MACSレベルで1~3に分類される症例が現時点では補助人工心臓の適応とされている(図4)⁵⁾。INTERMACS Profile (J-MACS)では基本的にはレベル1の症例は体外設置型VADの適応、レベル2~3の症例は植込型LVADの適応としている。INTERMACSのレジストリによると使用目的では日本ではまだ認められていないDTが一番多く次いでBTT, BTCが続いている(図5)⁶⁾。本邦でも植込み型補助人工心臓の適応が認められてから年々植込み症例数が増加しており2017年には全国で600例弱が植え込まれている(図6)⁷⁾。また植込み前の術前状態もレベル2~3とより軽症のうちに植え込まれる傾向が強まっている。これにより補助人工心臓植込み後の成績が向上している(図7)⁷⁾。

本邦におけるVAD治療は1980年に体外式VADである東大ゼオン型VADから始まり、1982年には現在最も使用されている東洋紡国立循環器病センター型VAD(ニプロ型VAD)(図8)⁸⁾が使用され、1994年にはこの2機種は保険償還された。現在は、ニプロ型VADとABIOMED社のAB5000が使用できる。一方植込み型VADは2011年にサンメディカル社のEVAHEARTやテルモ社のDuraHeartが保険償還され多くの患者に埋め込みされてきたが、合併症や機器のトラブルにより現在は、EVAHEART、Thoratec社のHeart Mate II、センチュリーメディカル社のJarvik2000が使用可能と

レベル	INTERMACS	J-MACS	INTERMACS のニックネーム	VAD 適応決定までの時間
1	Critical cardiogenic shock	重度の心原性ショック	Crash and burn	hours
2	Progressive decline	進行性の衰弱	Sliding fast	days
3	Stable but inotrope dependent	安定した強心薬依存	Dependent stability	few weeks
4	Resting symptoms	安静時症状	Frequent flyer	months
5	Exertion intolerant	運動不耐容	House-bound	
6	Exertion limited	軽労作可能状態	Walking wounded	
7	Advanced NYHA III	安定状態		



図4 人工心臓の適応
INTERMACS と J-MACS レベル

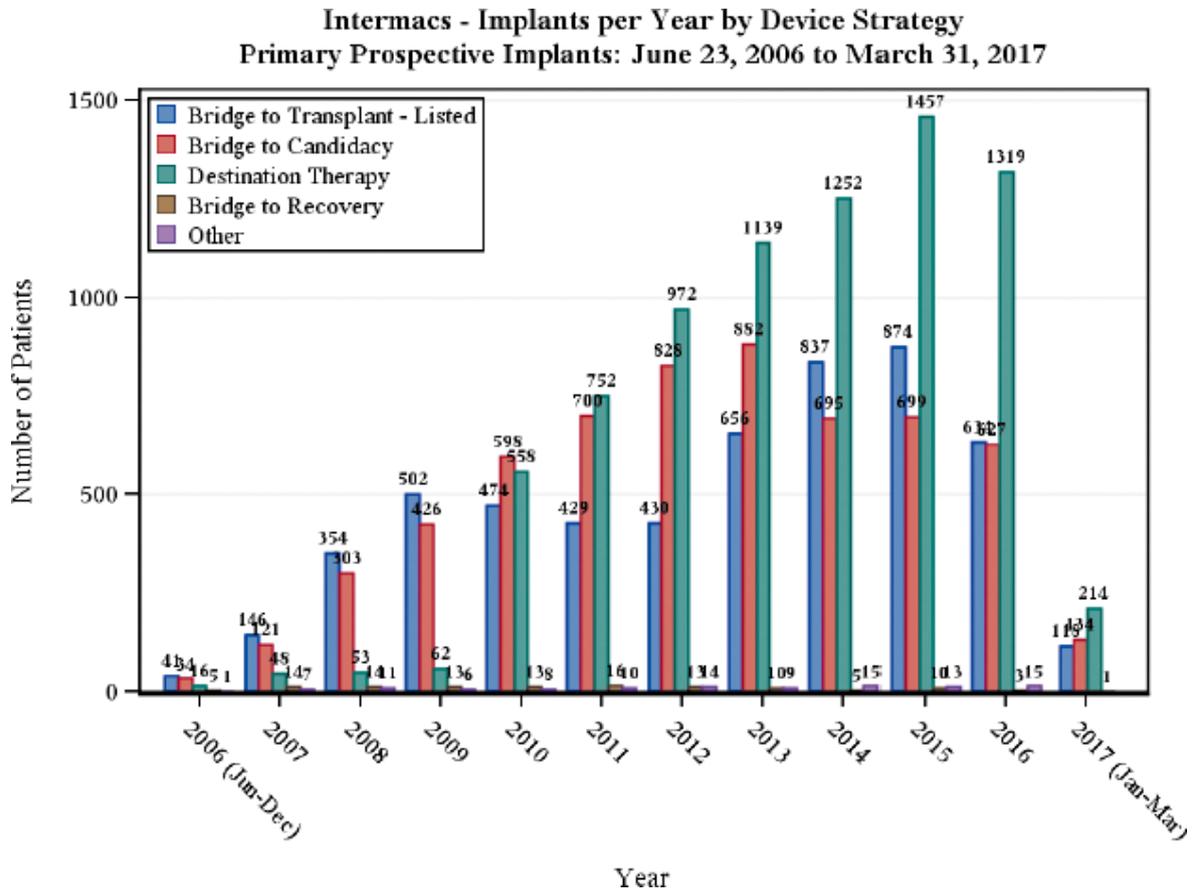


図5 人工心臓の使用目的 (INTERMACS レジストリ)
日本では認められていない DT 目的が多い。

Primary LVAD

デバイス分類	例数(割合%)
植込型	493(85)
体外設置型	89(15)*
合計	582

*:なお、89例中33例は、植込型へ移行したことが報告されている。

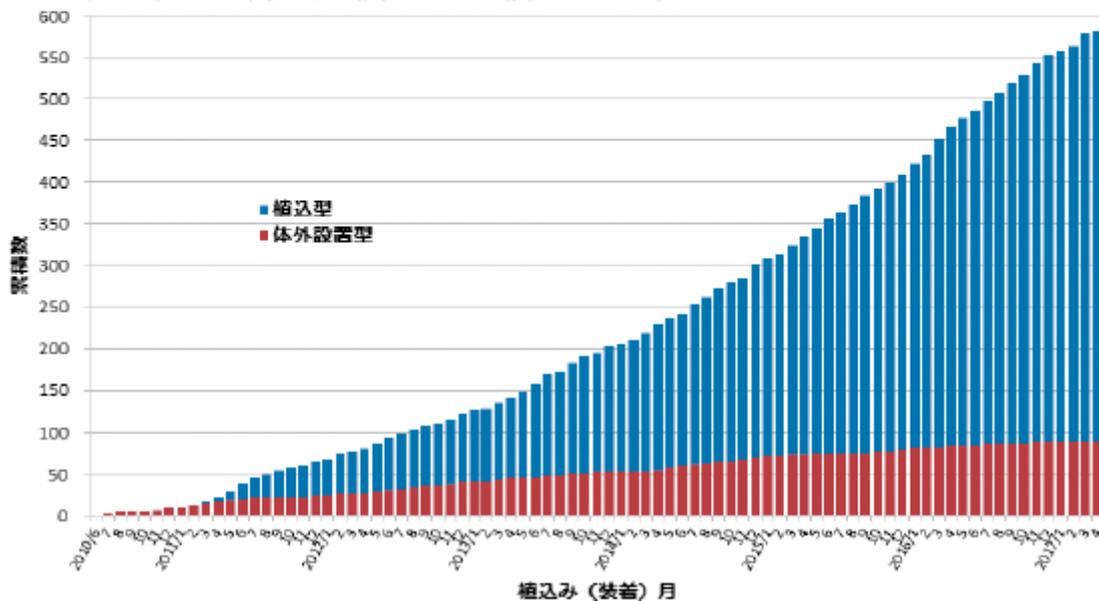


図6 日本での補助人工心臓の使用症例数(J-MACSレジストリ)
年々増加し2017年には全国で600例弱が植えこまれている。

患者プロフィール	全体例数 (割合%)	植込型 (割合%)	体外設置型 (割合%)
レベル1:重度の心原性ショック	72(12)	25(5)	47(53)
レベル2:進行性の衰弱	266(46)	227(46)	39(44)
レベル3:安定した強心剤依存	226(39)	223(45)	3(3)
レベル4:安静時症状	18(3)	18(4)	0(0)
レベル5以上*	0(0)	0(0)	0(0)
合計	582	493	89

*レベル5:運動不耐用、レベル6:軽労作可能状態、レベル7:安定状態

図7 人工心臓適応時の術前状態(J-MACSレジストリ)

日本でも最重症のレベル1より、状態の軽いレベル2, 3での植え込みが主流である。

なっている(図8)。当院でもこの3機種が使用可能となっている。植込み型VADが医療現場で使用されるようになり、当然ながら従来用いられていた体外式VADは使用しない方向へいくと予想していた。しかし体外式VADの使用数は一向に減少していないのも事実である。現在の体外式VADの役割は、(1)自己心機能回復を目

指す補助(BTR)、(2)両心不全症例に対する補助、(3)多臓器不全合併症例に対する補助、(4)心臓移植申請または検査中に急性増悪に対する補助が挙げられる。しかし、体外式VADを装着しても心臓移植申請が通らなければVADから離脱できない限りDT治療として入院治療を余儀なくされる⁹⁾。

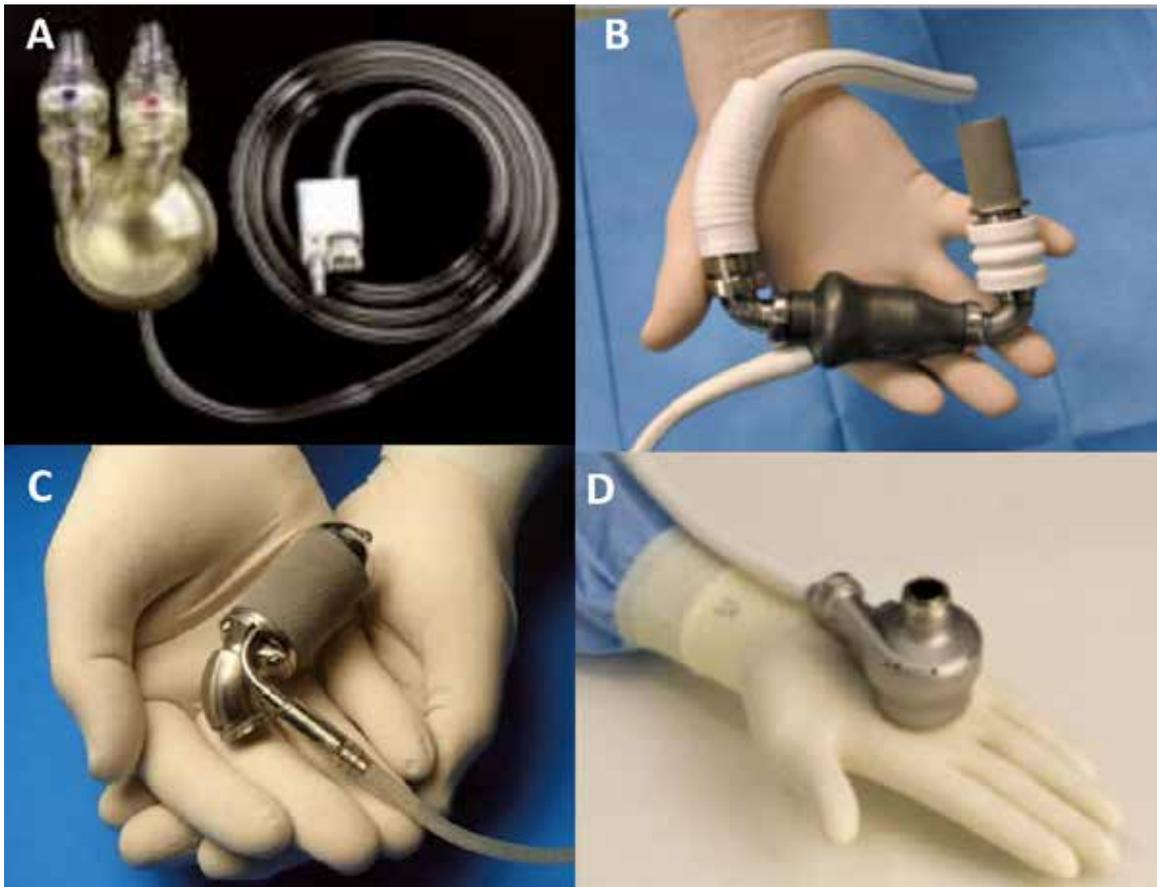


図8 補助人工心臓

A : ニプロ型 VAD B : Heart Mate II C : Jarvik2000 D : EVAHEART

5. 当院における重症心不全治療の試み

植込み型 VAD の手術は本来、心臓移植施設のみが行うことになっていたが、患者数も多くある一定の条件が揃えば実施施設になることが可能である。栃木県には心臓移植施設がないため、当院では実施施設認定を取得するため 2011 年の夏頃に多職種からなる重症心不全チームを立ち上げた。同時に VAD 適応の重症心不全患者の啓蒙活動も行った。心臓移植施設から内科、外科、そしてリハビリなどのコメディカルの 3 部門に分け勉強会を行った。また学会指導の VAD 研修コースにも参加した。一番苦労した施設基準は「VAD の装着手術が過去 5 年間に 3 例以上あり、内 1 例ではその後連続して 90 日以上の管理を行い、その間にベッド外でのリハビリを行った経験がある。」であった。2012 年 3 月に転機が訪れた。済生会宇都宮病院から巨細胞性心筋炎の 44 歳男性の紹介であった。内科的治療の限界であり、VAD 適応であったが巨細胞性心筋炎は予後が悪く移植申請が通らない可能性もあった。そんな中、受け入れるに当たりスタッ

フから「時期尚早」の声も上がったが、さらに話し合いを進め受け入れる方針となった。受け入れ後、当院で内科的治療を施行したが限界となり 2012 年 3 月 2 日に体外式 VAD を装着した。病理結果で心サルコイドーシスの診断となり心臓移植申請に向かって検査を開始した。これが当院での重症心不全治療の始まりである。そして当院では 2013 年 1 月 1 日に栃木県初の植込み型 VAD 実施施設となった。

6. 当院における重症心不全治療の成績

2012 年 2 月から 2018 年 6 月までに VAD を装着した症例は、体外式 VAD が 15 例、植込み型 VAD が 6 例であった。体外式 VAD 15 例中、Bi-VAD 要した症例は 9 例であった。また体外式 VAD から植込み型 VAD へブリッジした症例は 3 例だった。INTERMACS の分類で Profile 1 は 13 例、profile 2 は 5 例だった。原疾患は拡張型心筋症が 5 例、劇症型心筋炎が 6 例、虚血性心筋症 4 例、心サルコイドーシスが 2 例、拡張相肥大型心筋症が 1 例だった。2 例は皮膚筋炎、66 歳と心移植適応



図9 入院治療要するニプロ型 VAD の装着時 (右) と Jarvik2000 を装着し社会復帰をした (左) 同一患者

はなかったが, 家族の希望により BTR 目的で使用した。

初めに体外式 VAD (n=15) の結果を示す。術前より IABP+ECMO 挿入症例は 12 例, IABP のみが 1 例, ECMO から体外式 VAD への移行期間は 1.8 ± 1.1 日だった。LVAD は Nipro-VAD : 5 名, ABIOMED-VAD : 4 例, 遠心ポンプ : 6 例を使用し, Nipro-VAD と ABIOMED-VAD の 1 例ずつに溶血性貧血を認め遠心ポンプに変更した。RVAD は全例 ECMO を使用した。

手術死亡症例は 10 例。補助期間は 18 時間から 6 ヶ月 27 日で中央値が 2 ヶ月 9 日であった。死因として, MOF が 4 例, 脳出血が 3 例, 敗血症が 1 例, 低酸素脳症が 2 例だった。原因として体外式 VAD を装着しても MOF の進行を認めたり, ICM 症例では突然の出血性合併症, 更に術前より真菌や緑膿菌血症を認め感染コントロールに難渋した。

生存症例は 5 名であった。生存症例の原疾患は, DCM 1 例, 心サルコイドーシス 1 例, 劇症型心筋炎 3 例。劇症型心筋炎の 2 例は VAD 装着してから 8 日目と 2 ヶ月 9 日で VAD を離脱し, 残り 1 例は心臓移植申請となり 6 ヶ月 2 日で植込み型 VAD を装着した。心サルコイドーシス症例は, 体外式 VAD を感染が原因で 1 年 8 ヶ月後に抜去するも 4 ヶ月後には CHF となり植込型 VAD を装着した。DCM 症例は, 体外式 VAD 装着後に溶血性貧血, 脳梗塞となり移植申請に時間を要し, 8 ヶ月後に植込型 VAD を装着した。

次に植込み型 VAD (n=6) の結果を示す。体外 VAD から植込み型 VAD へブリッジした症例は 3 例であった。

植込み型 VAD 離脱が 1 例で DCM 患者でありドライブライン感染を認めた。VAD 離脱テストにて心機能改善を認め, 装着 1 年 8 ヶ月 7 日で離脱した。また心臓移植を施行した症例は 2 例であり, 心サルコイドーシス患者で, 体外式 VAD を装着してから 4 年 3 ヶ月で心移植へ, もう 1 例は DCM 患者で体外式 VAD を装着してから 3 年 7 ヶ月で心移植となった。しかし合併症を発症し 1 名が脳梗塞, もう 1 名は敗血症から循環が維持できず心停止となり recovery するも低酸素脳症から移植待機から外れた。

植込み型 VAD 患者は在宅治療が可能で社会復帰が出来るはずであるが, 社会での植込み型人工心臓患者の認識不足など受け入れ環境の不備で実際には社会復帰が難しい。当院でも, 退院後社会復帰した患者が 2 名, 社会復帰ができなかった患者が 1 名いる。社会復帰できた 1 名は会社自体が前向きで, 仕事をする事が患者の生きる希望でもあり, 会社側の弁護士, 産業医などと様々な条件を決め, 復帰まで 6 ヶ月を要した (図 9)。

7. 新しいデバイス (IMPELLA)

薬物療法抵抗性の心原性ショックによる急性心不全は多くの症例で機械的循環補助が必要であり, 従来の IABP や ECMO を使用してきた。しかし, 圧補助, 逆行性送血などの問題もあり, 十分な血液量を確保することができない場合もあった。流量補助, 順行性送血が可能なのは体外式や植込み型 VAD だが外科的技が必要のため, 侵襲に耐えられないハイリスク症例には使用で

きなかった。今回、低侵襲で流量補助、順行性送血により十分な循環補助が行える経皮的補助人工心臓 IMPELLA が、2017年7月から使用できるようになり、当院でも2018年4月から IMPELLA の治療が可能となった。IMPELLA は流量が2.5Lと5.0L出せる2タイプがあり患者に必要な流量のカテーテルを挿入する。左心室から大動脈へ従来の循環を補助する。本邦での位置付けとしては ECMO と体外式 VAD の間と言えるであろう。適応症例は「心原性ショック例のうち、あらゆる内科的治療抵抗性の急性左心不全を主体とする循環不全が遷延する症例であって、従来の IABP または PCPS による補助循環のみでは救命困難が想定される病態にあるもの。」とされている。当院でも5症例治療した。症例は急性心筋梗塞が1例、心臓術後の LOS が2例、劇症型心筋炎が2例である。離脱症例が3例、死亡が1例、現在治療中が1例である。しかし、従来の IABP や ECMO、体外式 VAD より推奨されている使用期間が短いため適応症例に関しては今後検討が必要かと思われる。

8. 終末期医療の Destination Therapy (DT) 治療

移植適応のある重症心不全患者に対する植込み型 VAD 治療の成績は、1年生存率が90%と米国と比べてもかなりいい成績である。しかしこの治療は保険診療のため移植登録される必要があり、また心臓移植が年間約50例に対し登録患者の増加、移植待機期間の延長が問題となっている。また移植申請が間に合わず急性増悪をした場合、従来の体外式 VAD を装着したものの合併症で心臓移植申請が不可能になったり、入院期間の延長などの問題も生じている。欧米では10年前から移植までのブリッジではない植込み型 VAD の DT 治療が行われている。DT 治療は2001年の REMATCH 試験で内科治療に比して有意な生命予後改善効果があることが示されている¹⁰⁾。日本でも試験が始まっているが我々の循環器領域において、様々なデバイスにより救命可能な症例が多くなってきているが、デバイス治療が必要な上記のような患者を含めた慢性心不全に対する終末期医療(非がん疾患に対する終末期医療)に関してはこれから種々の立場からの議論が必要である。DT を施行した場合、植込み型 VAD を止めることは今の日本の法律ではできないことになっている。DT の本来の目的は終末期を自宅で過ごすことであり、意識障害などの合併症を発症した場合の延命は家族の希望通りになっている。また本邦での J-MACS 登録症例の内1年間観察された体外式を含む63例の VAD 装着患者の費用は2297万円であり、コスト面や延命処置に対する患者意思の事前指示書など

解決すべき問題が山積している。

9. 最後に

当院では、体外式 VAD を使用した症例の約80%の11名が Profile 1 と来院時の状態がかなり悪く、もっと早い段階で紹介いただき適応等について検討することが成績向上を図るには必須である。慢性心不全は薬剤治療により一旦改善するが、経過と共に徐々に状態が悪化してくる。タイミングを失わず Stage C の段階でデバイスや心臓移植も含めた治療戦略を検討することができれば、慢性心不全の経過を考慮しながら移植申請や VAD のタイミングなどを計画することが可能である。当院も植込み型 VAD 実施施設となり、体外式 VAD を使用せず直接植込み型 VAD を装着できるようになるのに3年を費やした。今後、重症心不全患者を一人でも多く救命するため、重症心不全チームを中心として活動していきたいと考えている。

文 献

- 1) Carrel A, Guthrie C. C. : The transplantation of veins and organs. *Am Med* **10** : 1101-1102, 1905.
- 2) 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* **41** : 1271-1274, 1967.
- 3) Caves PK, Stinson EB, Billingham M, et al : Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. Experience with a new technique. *Ann Thorac Surg* **16** : 325-336, 1973.
- 4) 日本移植研究会のレジストリー (<http://www.jsht.jp>).
- 5) 日本循環器学会/日本心臓血管外科学会合同ガイドライン(2011-2012年度合同研究班報告)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.
- 6) INTERMACS REGISTRY (<http://www.uab.edu/medicine/intermacs/>).
- 7) J-MACS REGISTRY (<https://www.jacvas.com/adoutus/registry/>).
- 8) 松田 暉 : わが国の心臓移植 再開から15年目を迎えて。今日の移植 **27** : 45-51, 2014.
- 9) 西村 隆 : 植込型補助人工心臓時代における体外式補助人工心臓の役割。人工臓器 **41** : 86-89, 2012.
- 10) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al : Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* **345** : 1435-1443, 2001.

Current Status of Heart Transplantation and Ventricular Assist Device in Japan

Ikuko Shibasaki, Hironaga Ogawa, Hirotsugu Fukuda

Department of Cardiac and Vascular Surgery, Dokkyo Medical University

Artificial heart has been started to develop as a heart replacement therapy in stead of heart transplantation since 1960's. Now, ventricular assist devices (VAD) are

mainly used, not total artificial heart (TAH). We reviewd current status of heart transplantation and ventricular assist device in Japan.