

特別講演

1 成人先天性心疾患の現状と問題点

— 今後の方向性 —

丹羽公一郎

千葉県循環器病センター
小児科

成人となった先天性心疾患患者の特徴として、1) 1950年代の人工心肺の開発、心臓外科手術の発達、内科治療の進歩により、先天性心疾患患者の80—90%は思春期を過ぎ、成人を迎えることが可能となったこと、2) 複雑な先天性心疾患患者も学校に通い、社会に出ていくようになり、現在の成人先天性心疾患患者数は、小児先天性心疾患患者数を上回るようになってきていること、3) 初期に手術を受けた患者は40—50歳台に入りつつあるが、大部分の手術はいわゆる根治手術ではなく、経過観察を続けなければならないことがわかってきた。すでに欧米では、このような患者のためのセンターが出来ており、患者の長期的な経過観察を行っている。

その事実を踏まえて、成人先天性心疾患の医学的・社会的問題点として、1) 寿命、生涯歴、生命予後、生活の質、職業の選択、2) 手術、再手術成功率、術後残遺症、続発症、合併症、3) 検査、カテーテル治療（不整脈治療）、4) 非心臓手術、5) 妊娠、出産、遺伝、6) 不整脈（心房性、心室性）、7) チアノーゼに伴う全身系統的合併症、8) 感染性心内膜炎、9) 成人病の合併による病態の修飾、10) たばこ、酒、11) 運動能力、可能な運動程度、内容、12) 飛行機旅行の可否、13) 突然死、急死、14) 自分の病気、病態の認識（思春期）、15) 精神心理的問題、16) 健康保険、生命保険、以上の問題点を挙げ、それぞれについて解説した。

最後に日本における今後の方向性と問題点として、1) 現状では、特に複雑奇形は循環器小児科医が継続して診ることになること、2) 循環器小児科医で成人に興味を持つ医師が中心となり、成人先天性心疾患患者を診察治療できる外来・病棟（可能であればセンター）を確立すること、3) その医師は内科の訓練あるいは知識の吸収を要する

こと、4) 多臓器異常を伴うことがあり、特定の内科各専門医に紹介可能なシステムを作ること、5) 不整脈の分野に習熟すること、6) 内科循環器科で先天性心疾患に興味を持つ医師と連携して、科を越えたセンターとすること、を挙げ、その実現に向けて各科の協力が必須である、と締めくくった。

2 血管新生に関する最近の話題

今泉 勉

久留米大学医学部第3内科

成体における血管新生は angiogenesis（狭義の血管新生）のみと考えられていたが、vasculogenesis（血管発生）も存在することがわかってきた。angiogenesis とは、既存の血管内皮が増殖・遊走することであり、vasculogenesis とは、幹細胞の血管内皮への分化による血管形成である。実際に、ヒト末梢血中には血管内皮前駆細胞が存在することがわかってきており、それが流血中をまわり、病変部にて血管発生を起こしていると考えられるようになってきた。Circulation 誌（2001年）に発表した我々のデータでは、急性心筋梗塞患者において CD34 陽性細胞が、発症後7日をピークに出現していることを突き止めている。さらに、血管新生因子である Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) も、やはり急性心筋梗塞発症後7日をピークに増加している。また、VEGF の増加量と CD34 陽性細胞数は相関関係にあり、この両者は密接に関連していることが推定された。

さらに、ウサギ骨髄単核球成分を、フィブロネクチンと共に培養すると、血管内皮が形成されることを見だし、実際にウサギ下肢虚血モデルにおいて、骨髄単核球を筋注した群と線維芽球のみを筋注した群では、骨髄単核球を筋注した群において下肢の血流の改善が認められている。

以上の基礎的検討を踏まえて、関西医科大学ならびに自治医科大学と共同で TACT-1 (Therapeutic Anigogenesis by Cell Transplantation) を立ち上げ、骨髄細胞移植治療の臨床試験を開始した。症例呈示を行うと、73歳男性で、診断は糖尿病と動脈硬

化性閉塞症の患者であるが、骨髄細胞移植治療を行い、下肢動脈造影 (DSA) やレーザドップラー検査では下肢血流の改善を認めており、歩行距離も延長した。今までに、骨髄細胞移植治療は十数例の経験をもっているが一定の効果を得ている。この臨床研究を通して、感じたことに以下の2つの点がある。

1. 高齢者では骨髄細胞移植の効果が低い
2. 高齢者では動脈硬化性閉塞症が多い

以上から、老化のモデルとして知られている Klotho マウスを用いて、血管新生を検討した。下肢虚血モデルを作成すると、wild type に比して、Klotho マウスにおいて虚血の程度が強くなることがわかった。そして、大動脈を *ex vivo* にて培養するとやはり *angiogenesis* がほとんど起きない。また、尿中 NO_x の減少や組織 c-GMP の減少も観察され、骨髄中における C-Kit と CD31 の両者が陽性である血管内皮前駆細胞が含まれていると考えられる細胞分画の減少も認められた。

最近、高脂血症の患者において血管新生が悪いことも観察されている。さらに、スタチン製剤を投与すると末梢血中に血管内皮前駆細胞が増加することも報告されており、以上のことから、この Klotho マウスにスタチン製剤を投与したところ、下肢虚血モデルにおいて改善効果が認められ、*ex vivo* にて大動脈からの *angiogenesis* も観察された。さらに、C-Kit 陽性かつ CD31 陽性細胞が、骨

髄や末血でも増加していることが観察された。そして、Klotho マウス下肢虚血モデルに対してスタチン製剤を投与すると、下肢切断に至ったマウスの数も減少した。

つぎに Angiotensin II の 1 型受容体 (AT1) の血管新生における役割を検討した。まず、AT1 ノックアウトマウスにおける下肢虚血モデルでは、下肢の血流は低下し、血管新生が抑制され、毛細血管密度も減少していることが知られている。その機序の一つとして、炎症細胞の関与が推定されており、マクロファージや CD3 陽性 T 細胞、VEGF 陽性白血球の減少も観察された。マクロファージから VEGF が発現していることも知られていることから、このノックアウトマウスにおいて、VEGF と MCP-1 の発現は減少していることが推定され、血管新生には炎症機転が関与していることも示唆された。実際に、MCP-1 7ND (an N-terminal deletion variant of MCP-1) 遺伝子を導入し MCP-1 の作用を抑えるとマクロファージの浸潤は抑制され、血管新生も抑制された。腫瘍増生や腫瘍血管新生に対するこれらの系の重要性を確かめるため、AT1 ノックアウトマウスに腫瘍を移植するとやはり腫瘍の増生は抑制できることを発見した。これは、将来アンギオテンシン受容体拮抗薬に抗ガン作用を期待できる可能性を秘めているため、引き続き、検討を重ねる予定である。