

2) 世界における心臓移植の現況

国立循環器病センター総長 曲直部 壽 夫

歴史と現況

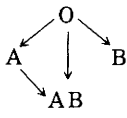
心臓移植研究の始まりは、1905年 Carrel と Guthrie による頸部への異所的移植であり、更にこの方法は、1933年 Mann らにより簡素化され報告されている。胸腔内に初めて移植したのは、1946年 Demikhov で、42種類もの方法を試み、人工心肺バイパスを用いずにイヌの異所的心臓移植を行い、しかも移植心は補助心臓としての役割を持たせる様にした。彼はまた1951年に、人工心肺や低体温麻酔を行うことなく、同所性移植を行った。この方法で22例施行し、1955年には2例で、それぞれ11時間30分、15時間30分の生存が得られた。この間、Neptune らは、低体温麻酔のもとに心肺同時移植を行い(1953年)、また1957年 Webb と Howard は、体外

循環装置のもとに心肺同時移植を試みている。

臨床の第1例は、1967年 Barnard により行われたが、この症例は移植後18日で肺炎で死亡した。その1ヶ月後には、2例目が行われ、この患者は1年6ヶ月生存した。これを契機に世界中で心臓移植の臨床が開始された。

1970年までに250例以上も施行されたが、この期間の成績は思わしくなく、その後は低迷状態を続けていた。その様な状態にあっても、Stanford 大学(米)、Virginia 大学(米)、Pitié 病院(仏) および Cape Town (南ア) の4大移植センターを中心に、臨床と研究が精力的に続けられ、とくに Stanford 大学では、移植適応患者選択基準の見直し(1970年)、拒絶反応診断のための心内膜バイオプシー(1972年)、抗リンパ球抗体の

表1 心臓移植レシピエントの選択

| 〔臨床的選択基準〕 | 〔免疫学的選択基準〕 |
|---------------------------------------|---|
| 絶対的選択基準 | 1. ABO 型血液型的一致 |
| 1. 内科的、外科的方法で治療不可能な末期的うっ血性心不全の患者。 | 古典的輸血可能な組み合わせに従う。 |
| NYHA のIV度 |  |
| 2. 肺血管抵抗が8 Wood unit 以下。 | AB → AB |
| 3. 感染症、悪性疾患、活動性の消化性潰瘍が存在しない。 | 2. 組織適合抗原 (HLA) の検討 |
| 4. 肺硬塞の新しい病巣がない。 | HLA 抗原: 第6染色体上にある遺伝子により規定 |
| 5. 他臓器(肝、腎、肺など)の機能が正常、あるいは異常があっても可逆的。 | Class I 抗原 (HLA-A, B, C 抗原) |
| 6. 重篤な末梢血管や脳血管障害がない。 | 自己と非自己の認識 |
| 相対的選択基準 | Class II 抗原 (HLA-D, DP, DQ, DR 抗原) |
| 1. 年齢50才以下。 | 自己と非自己の認識 |
| 2. インスリン依存性の糖尿病がない。 | 免疫細胞間の相互作用 |
| 3. 麻薬常用者、アルコール中毒者、精神異常者でない。 | 現在、移植前に同定される抗原系は、HLA-A, B, C, DR 抗原である。 |
| 4. 精神的、家庭的にも安定している。 | レシピエント・プールの中からドナー HLA |
| 5. 治療方針が協力的。 | 抗原に対し非適合抗原の少ないレシピエント候補者が選ばれる。 |
| | 3. リンパ球障害試験(交叉試験) |
| | 患者血清中にドナーリンパ球に対する抗体が存在しない |

使用(1973年),再移植の施行(1975年)など注目すべき改革がなされ,さらに1980年から新しい免疫抑制剤サイクロスポリンが使用される様になり,移植成績は飛躍的に改善された.それに伴い,再び移植を行う施設は増加し,症例数も1980年70例,81年81例,82年151例,83年229例と著しく増している.

心移植適応患者(レシピエント)

1984年5月の国際心臓移植学会の集計で,適応疾患として,心筋症(53.4%),冠動脈障害(37.3%),先天性心疾患(2.4%),その他(6.9%)が示されている.その他の中には,弁疾患,冠動脈塞栓,心腫瘍,外傷性動脈瘤などがある.これらの中から,現在の内科的及び外科的方法では全く治療不可能な末期的うっ血性心不全(NYHA IV度)の患者で,肺高血圧症がなく,他臓器に重篤な障害の存在しない症例がレシピエント候補者として登録される.具体的には,表1の絶対的および相対的選択基準を満足しなければならない.心提供者(ドナー)が現われた時,表1の免疫学的選択基準に従い,そのドナーに最も適合したレシピエントが選ばれる.

ドナー心臓の保存

摘出した心臓を保存する場合,低温にして代謝を抑制するとともに,冠灌流し代謝に必要な酸素や栄養物を補える低温灌流保存法が優れている.しかし,灌流法では保存装置を必要とするため,装置の重量,操作の煩雑さ,機械のトラブル,操作中の感染などの問題があり,短時間の摘出心の輸送であれば,低温単純保存が望まれる.実際に,ShumwayらやLowerらは,摘出した心臓を4°Cの生理食塩水中に浸漬するだけで3~4時間まで保存が可能であることを示している.一方,Barnardらのグループは,移動式の灌流保存装置を作成し,4例保存し,異所性心移植を行った.この方法で同所性移植が可能な保存時間は6~8時間位であろうと考えられる.我々は実験的に,冠静脈洞から少量の保存液を流す低流量逆灌流法を行っているが,これは単純保存と灌流保存の中間的な方法で,装置や操作が非常に簡単な利点がある.イヌ摘出心の保存では,24時間保存まで同所性心移植が可能であることが示された.世界的に心臓移植の臨床例が増加するに従い,より広い領域からドナー心臓を運搬する必要性が高まり,それに伴いさらに優れた保存方法の開発が望まれると考えられる.

心臓移植手技

現在,2方法が臨床で行われている.その1つは,レシピエントの病的な心臓を取り除きドナーの心臓で置き換える同所性心移植であり,他は,レシピエント心は残したまま,その機能を助けるようにドナー心臓を移植する異所性(重複)心臓移植である.前者の方法はStanford大学をはじめとする世界の多くの施設で行われており,後者は主としてCape Townのグループが行っている.これらの方法の間には,それぞれに一長一短があり,まだ多くの問題点を残している.すなわち,異所性心移植では,その利点として,保存直後や拒絶反応で移植心が十分働かない時,あるいは小さい心臓を移植した時など,移植心が十分な機能を発現するまでの期間,レシピエント心が補助し得ることや,またウイルス性心筋炎等による心不全の場合,レシピエント心の回復が期待できることなどがあげられている.しかし,その欠点は,レシピエント心による血栓形成や狭心症発作,あるいはレシピエント心に高度の調律異常がある場合,抗不整脈剤の使用を必要とすることなどである.一方,このような異所性心移植の利点および欠点は,反対に同所性心移植のそれぞれ欠点および利点ということになる.

移植後の免疫抑制

現在,心臓移植後の免疫抑制は,サイクロスポリンと少量のステロイドを組み合わせた併用療法が主流となっている.サイクロスポリンは,1970年米国およびノルウェーの或る地域の土壌から分離された2種類の菌類(Cylindrocarpus Lucidum, Tolypocladium inflatum)が産生している抗生剤で,現在はTolypocladium inflatumのみが継代されている.1973年サイクロスポリンとして精製され,1974年Borelにより免疫抑制効果のあることが示された.1976年には,世界中でin vivo およびin vitro で特異的免疫抑制効果のあることが確認されている.その臨床応用は,1978年にCalneが腎移植で,Powlesが骨髄移植で用いることにより開始された.心臓移植の分野では,1980年にShumwayらのグループにより使用されたのが始まりである.サイクロスポリン作用機序として,ヘルパーT細胞からインターロイキン2の産生抑制,および免疫抑制機構に対する非障害性などが明らかにされている.一方,腎障害,肝障害などの副作用も強く,当初は投与方法の難しい薬剤と思われたが,最近では血中濃度を測定することにより,副作用の発現を抑え,十分な免疫抑制

効果を發揮できる量が投与される様になった。すなわち、一日の最低血中濃度 (Through level) が RIA 法で 100~300ng/ml になる様に、毎日の投与量を調節する訳である。また、急性拒絶反応が発現した時は、メチルプレドニゾロンの衝撃療法と抗リンパ球抗体の投与が行われる。

移植後の合併症

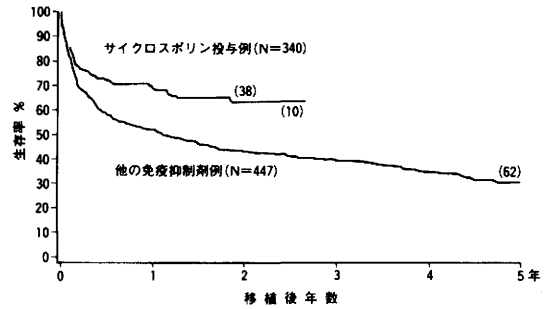
感染症：移植後死亡原因の第1位を占める。レシピエントは免疫抑制下にあるため、著明な発熱や白血球増多のような典型的な所見を示さず、急激に悪化することが多い。早期に十分な治療の開始が重要であり、とくに免疫抑制剤大量投与中の移植初期および急性拒絶反応発現時においては、嚴重な無菌的操作が必要である。

拒絶反応：移植後拒絶反応として、超急性拒絶反応、促進型拒絶反応、急性拒絶反応、慢性拒絶反応の4型があげられる。超急性および促進型拒絶反応は、移植前より存在していたドナー抗原に反応するそれぞれ抗体およびリンパ球により発現するもので、前者は移植後数時間以内、後者は7日前後で起り、いずれも治療は不可能である。移植前に、交叉試験を行い、ドナーリンパ球に反応する血清抗体の存在しないレシピエントを選択することで予防し得る。急性拒絶反応は最も一般的に認められる反応で、移植抗原の侵入に引き続き感作されたリンパ球により引き起こされる。早期であれば、殆んど治療が可能である。慢性拒絶反応は、移植後に感作された抗体により起こるもので、これも治療不可能である。しかし、進行がゆるやかであることから、再移植の対象となる。

その他の合併症：術直後の出血、肺や全身の栓塞、および免疫抑制剤の副作用として、腎障害、肝障害、糖尿病、高血圧、また長期になると悪性腫瘍、関節の非感染性壊死などが問題となる。

移植患者の生存率

図1は、1984年5月の国際心臓移植学会の報告である。21移植センターより集計された807例の移植患者のうち、経過の追えた例の生存率を示している。他の免疫抑制剤例の5年生存率は40%弱である。サイクロスポリン投与例は、3年弱までの経過であるが、70%近くの生存率があり、この時点ですでに他の免疫抑制剤例よりも20%近い改善がみられる。また、サイクロスポリン投与例は、投与方法の十分確立していなかった初期の例も含まれるため、最近では生存率は更に向上しているものと考えられる。



サイクロスポリン投与例と他の免疫抑制剤投与例の生存率の比較

(注) サイクロスポリン例では、投与方法が確立していなかった初期の例も含まれるため、最近では生存率はさらに上昇しているものと考えられる。

図 1

おわりに

心臓移植の第1例目が Barnard により行われて以来、18年の歳月が過ぎた。この間、世界中のさまざまな施設で、さまざまな意味から“喜悦の頂点と失望の谷間”の激しい変動を体験し、その結果、移植手術を完全に行わなくなった施設も少くない。しかし一方では、地道な努力が続けられ、今、再び新たな喜悦の坂道を登ろうとしている。臓器移植を行うに際しての最初の関門は、死体よりの臓器を得ることにある。ここに今、一つの魂にとって不要となった身体が存在し、同時にその身体の一部を必要としている魂の宿っている他の身体が存在する時、その一部を利用して他者を救おうとする試みに何ら疑問の生じるものではない。むしろ、臓器提供により助かる患者を認めながらも、使用可能な臓器を焼却し、弱者の唯一の生きる願いを無視し続けることこそ、倫理的、宗教的に容認し得るものではないとも言えよう。米国では、移植のため臓器提供を積極的にすすめている組織がある。たとえば、South-Eastern Organ Procurement Foundation (SEOPF) は、1982年の1年間だけで腎1,614、肝101、心66、心肺3、肺3、脾70、角膜350もの提供を行った。あらゆる意味から、心臓移植は重症心不全患者に対する確立された治療法として、もはや疑う余地はなく、わが国においても積極的にすすめ行かねばならないものと考えられる。

参考文献

- 1) Cooper, D.K.C. and Lanza, R.P. (eds): Heart Transplantation, MTP Press, 1984.

- 2) White, D.J.G. (ed): Cyclosporin A, Elsevier Biomedical, 1982.
- 3) 雨宮 浩(著): 臓器移植, 中外医学社, 1984.
- 4) 鈴木盛一, 他: 循環器病研究の進歩, 55: 99, 1984.
- 5) Suzuki, S., et al.: Heart Transplant., 4: 76, 1984.
- 6) Kaye, M.P.: Heart Transplant. 3: 278, 1984.

- 7) 鈴木盛一: 「心臓移植」(医学大事典), 講談社(印刷中).

司会 どうも有難うございました。今曲直部先生から心臓移植を中心に大変詳しくまたわかりやすく御説明いただきました。免疫抑制を中心にしていかに難しい複雑な問題があるかということもよく御説明いただきました。次に平沢先生, 御願ひ致します。

3) 新潟県における腎移植の現況

信楽園病院研究部長 平 沢 由 平

〔特別発言〕①

元名古屋市立大学学長 高 木 健太郎

〔特別発言〕②

新潟大学医学部第二外科 江 口 昭 治

今度、脳死と臓器移植のシンポジウムが、その道の第一人者の先生方により新潟医学会、新潟県医師会の共催のもとに、この新潟の地に開催されたことは非常に意義深い。臓器移植領域の進歩、発展、とくに脳死者よりの臓器提供による臓器移植は社会の認識、合意なしには望めないものであり、また医学界の理解を得る努力も重要であるからである。

新潟における腎臓移植療法は当地では透析療法が早くから普及発展したなどの理由により、かなり立ちおくれたのは事実である。腎臓移植は臓器移植の基礎であり、腎臓移植の経験のもとに組織適合試験、拒絶反応およびその対処に十分に習熟し、更には脳死者より腎臓提供が受けられる環境になって初めて心臓移植、心肺移植の可能性が生まれるものと考えられる。本邦においても、いつの日か医療の必然性として心臓移植が心疾患治療体系に組み入れるべきと考えていたが、信楽園病院平沢部長よりの腎臓移植施行についての要請もあり、昭和54年にカリフォルニア大学サンフランシスコ校 Salvatierra 教

授、バージニア医科大学 Lee 教授のもとで腎臓移植の臨床を勉強する機会を得た。信楽園病院での移植体制の整備のもとに昭和55年7月14日に腎臓移植第1例を手がけて以来6例を経験したが、臓器移植の患者への恩恵のすばらしさと共に、1例の拒絶反応による移植腎摘出という臓器移植の厳しさも実感したのである。

心臓外科臨床にたづさわっていると、最後の治療法としての心臓移植の必要性を痛感する。我が国における心臓移植第1例目が批判を浴びて、そのまま“心臓移植、冬の時代”に突入した。しかし、世界的趨勢として本邦でも心臓移植は重症心不全の外科治療として認知されるべき時期にきているといえる。そこで2年前より日本心臓移植研究会を発足させ、熱心にこの問題を学術集会として討議しているわけである。一方、我が国で心臓移植が採用され、普及するためには脳死の基準が確立され、これを正しく適用してゆく医学的、倫理的、社会的体制を整備することが重要である。