

第51回若年者心疾患・生活習慣病対策協議会総会

特別講演Ⅱ

特 集

小児重症心不全外科治療のFuturability



大阪大学大学院医学系研究科外科学講座
心臓血管外科学教授／大阪府医師会副会長

澤 芳樹

この記事は、平成31年1月27日に開催された
「第51回若年者心疾患・生活習慣病対策協議会総会」特別講演Ⅱの様様をまとめたものです。



10年先の医療を見据えて

澤芳樹・大阪府医師会副会長 心臓血管外科は、「先天性心疾患の子どもさんをいかに助けるか」ということから発展してきました。時を経て、大学病院の役割は変わってきており、重症心不全や先天性心疾患の子どもさんの治療を行う一方、高齢になってきた成人先天性心疾患の患者さんの課題にも研究のフォーカスを当てています。

本日は、「小児重症心不全外科治療のFuturability」と題して話をさせていただきます。“futurability”は完全な造語で、大阪大

学医学部附属病院が使用しているキャッチコピーです。未来（future）の可能性（ability）を考える——“futurability”、「待ち遠しくなる未来」を表現しています。大学病院として今後を展望するにあたり、私は常に10年先の医療を考え、「試みながら安全に普及していく」ことを心がけてまいりました。

当教室では、1950年頃から先天性心疾患の手術に取り組みました。PDAやファロー四徴のシャント手術が最初でしたが、エポックは何と言っても1956年4月18日に日本で第1例目となる「人工心肺を確立した上での開心術」の成功です。当時35歳の曲直部寿夫先生が成功されました。神業的に10分前後でVSDを閉じて肺動脈の狭窄部位を改善され、日本初の根本的・根治的なファロー四徴の手術となりました。その後、先天性心疾患は克服されながら、1970年頃にはFontan先生が手術を確立、1975年頃にはTGA（完全大血管転位）に対する「Jatene手術」が行われました。私が医師になった1980年には、HLHS（左心低形成症候群）への「Norwood手術」が報告されました。現在に至るまで、小児の開心術は極めて安全に、かつ高い有効性をもって施術されるまでに発展していま



す。また、当教室では、私の恩師の川島康生先生が先天性心疾患に対し様々な工夫をされました。「Kawashima手術」として各疾患の手術手技を報告され、教室もこれらの発展に尽力してきた次第です。現在、国内の心臓手術は6万件を超え、そのうち先天性心疾患はほぼ一定で8～9千件程度です。しかし、これからは出生率の低下や胎児診断等の影響で減っていくのではないかと思います。

低侵襲手術、重症心不全の克服に向けて

私は2006年より教室を担当させていただいております。就任当時、先天性心疾患からス

タートしたこの教室をどのような方向性で更に発展させるべきかを考えました。ひとつは、より低侵襲な手術を取り入れることでした。もうひとつは、重症心不全をいかに克服するかということで、最初はこれらの手術を成人における治療として確立してきたわけです。

大阪大学では、低侵襲手術——TEVAR、ステントグラフト、TAVIなども日本で最初にスタートしました。また、ハイブリッド手術室も日本で初めて設置しました。今ではかなり普及していますが、本学では約10年前からこうした治療を行っています。ハイブリッド手術室は合理化と手術成績の向上に大きくつながっています。特に重要なこととして、

図1

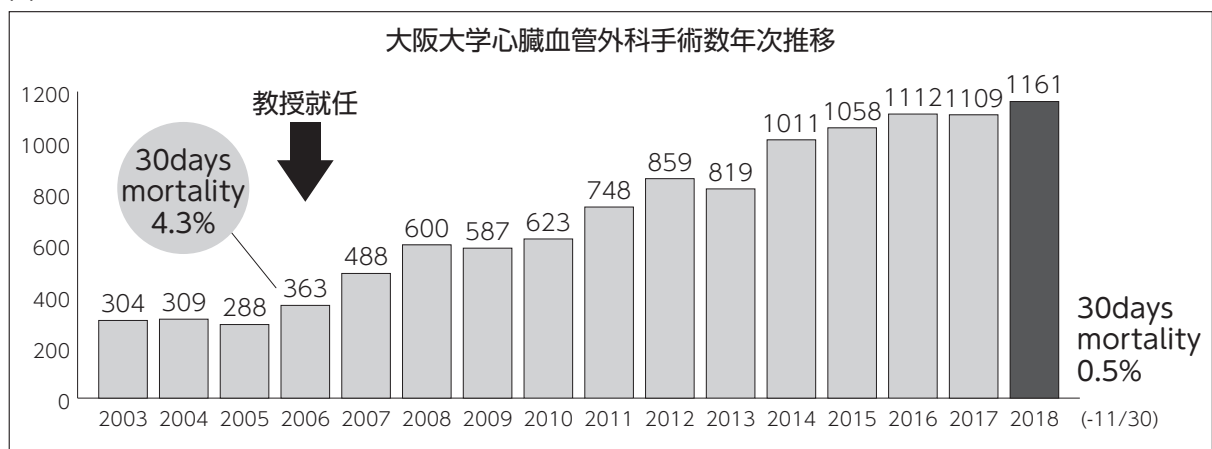
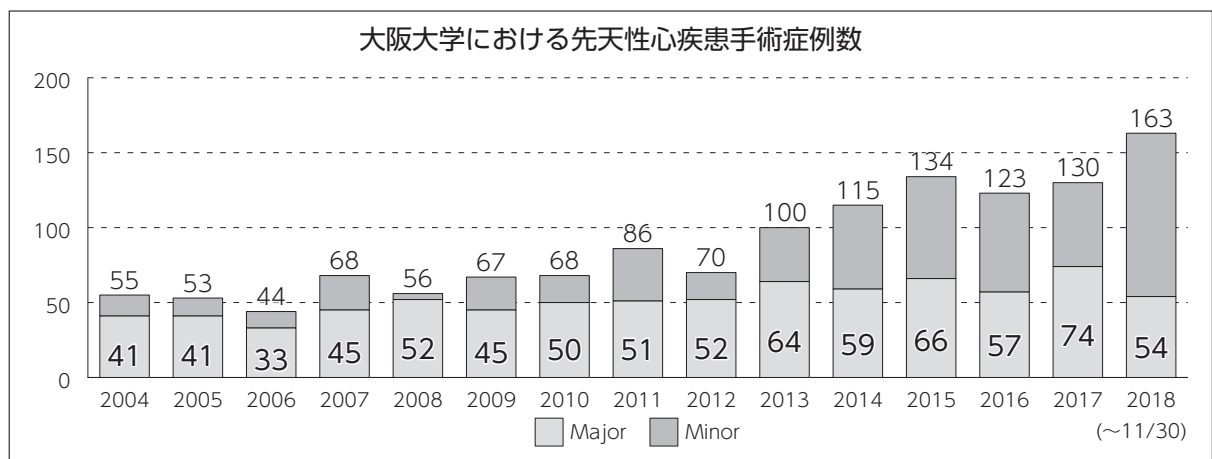


図2



死亡率が随分下がったことが挙げられます。私が教授に就任した当初は4%程度でしたが、今は年間千件の手術を行って30日死亡率が0.5%と、心臓血管外科全体が進化していることを示しています。一方、先天性心疾患に関してですが、手術症例数は増加していますが、中心となる手術数はそれほど大きく変わらず、60件程度の開心術を行っています（図1）（図2）。

我が国の心臓移植の現況

冒頭に申しましたように、阪大心臓血管外科は心臓手術、特に先天性心疾患の手術から発展してきましたが、今では重症心不全や成人先天性心疾患が中心になっている状況です。10年前にこの方向性を考え、私達はぶれずに同じ方向で取り組んでいます。低侵襲に関しては一定の合理化・効率・安全性・有効性を向上できましたが、重症心不全については、成人においてもなかなか難しい状況にあることはご存じかと思います。日本での心臓移植は、いわゆる「和田移植」から31年後に再開しましたが、まだドナーの提供が非常に少ないことが最も大きな課題です。そういうことから、重症心不全の外科治療は「心臓血管外科のファイナルフロンティア」であろうと思っています。

1999年2月28日、阪大病院で第1例目の脳死心臓移植が行われました。続く第2例目は、北村惣一郎先生が国立循環器病センターで成功されました。以降、心臓移植は進化するかと期待されたのですが、ご存じのように、当初の臓器移植法では、脳死後の臓器提供には本人の書面での意思表示と家族の承諾が必要であり、施行後10年間は平均数例で10

例にも満たない数でした。海外渡航移植が問題となり、国際移植学会で「イスタンブール宣言」が採択されたことなどから、2010年に改正臓器移植法が施行されました。この法律では、世界と同等に、本人の拒否がなければ家族の同意で、しかも年齢制限なしにドナーから提供していただける状況になっています。このため、心臓移植数は数倍以上に達してはいますが、それでも年間50例程度です。心臓移植が必要な患者さんは年間千人以上と言われています。アメリカでは、約6千人の心臓移植の適応に2千件以上の心臓移植が行われています。比率だけで考えた場合、日本も300～500例程度と想定されますが、現状ではその1割に満たない状況です。ドナー提供をいかに増やすかについては、学会を挙げて努力いただいています。そのほか、医師会、救急や脳外科、小児科の先生方にも大変ご尽力をいただきながらも、日本の現状では、移植数が年間100例に達することも難しく、先が見通しにくいと感じています。今年になって心臓移植を数例行いましたが、いずれの方も待機期間が5年でした。補助人工心臓を装着して5年待っていただき、何とかつないできた中での移植でした。補助人工心臓を装着していただいても、移植までには7～8年、ひょっとしたら10年かかるのではないかということすら危惧されているのが現状です。

成人の話ではございますが、補助人工心臓につきましては、前任の松田暉先生が、心臓移植が始まる前の1992年から積極的に導入されました。私が就任した頃には、より小型で合併症の少ない補助人工心臓が普及しました。現在では年間数十件程度となっています。補助人工心臓の成績が向上することで、高いQOLを患者さんに提供することができ

るようになり、そういう面では10年間で大きな進歩を遂げたと言えると思います。

昨年8月に「大阪大学重症心・呼吸不全治療の集い」を開催し、多くの患者さんに集まっていただきました。通過点ではありますが、心臓移植が100例、肺移植が60例、補助人工心臓装着が400例、再生医療が60例となりました。40年以上前に移植した方が今も大変お元気になっておられるなど、重症心不全治療の医療の原点を見る思いがしました。患者さんに直接お会いし、「最大限の努力を続けなければならない」と改めて感じました。

小児重症心不全患者への対応

ここから小児のお話をさせていただきます。小児の重症心不全の患者さんに関しては、なかなか実態を見出しにくいところがありますが、主要な小児施設で診療されている方の心臓移植適応数は年間50例前後です。ほとんどが拡張型心筋症で、そのほかは拡張相肥大型心筋症や拘束型心筋症などです。1年間で20%近い方が亡くなり、死亡までの平均

生存期間は7.5カ月です。移植を受けた成人の方との比較は難しいところですが、重症心不全の患者さんは何もしないと極めて厳しい状況になります。このような患者さんへの治療戦略として、薬物治療、非薬物治療、心臓移植につながる中で、最近は再生医療も手がけ始めています（図3）（図4）。

世界の小児心臓移植の状況では、現在、120の移植センターで年間約600例が行われています。成人が3～4千例ですので、約5分の1になります。我が国の小児心臓移植に関しては、2000年からレシピエントが小児でも構わないことになりましたが、15歳未満はドナーとして心臓を提供できませんでした。その後、改正臓器移植法により小児の臓器提供が可能になり、小児心臓移植数も増えてきました。この2年は年間6例の移植数ですので、成人の約10分の1です。これまでにトータルで32例の小児心臓移植が行われ、阪大では17件の心臓移植を担当しました。阪大のほか、東京大学、国立循環器病研究センター、岡山大学の4施設でのみ行われています。原疾患では、やはり拡張型心筋症が最も多く移

図3

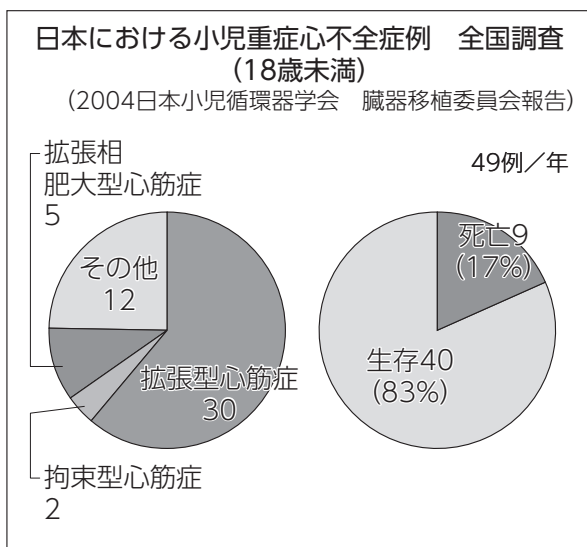
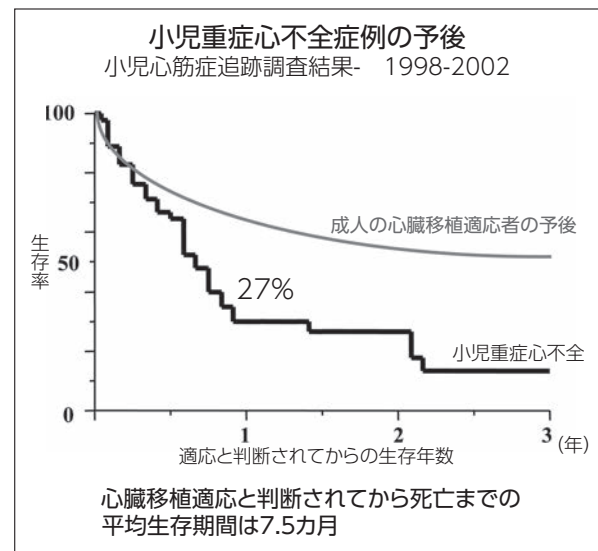


図4



植のレシピエントとして適応になっています。ドナーのご提供に関しましては、法律の改定で小児が22例、成人が10例となっています。移植までの待機期間は平均653日です。何とも言えませんが、成人よりは比較的短期間かと思えます。ほとんどの方が補助人工心臓を装着して待機していただいたほか、一部にカテコラミンの投与を受けステータス1で移植を受けた方もいらっしゃいます。

症例数が少ないながらも、日本の心臓移植の唯一の救いというか朗報は成績が圧倒的に良いことです。成人でも日本の心臓移植は予後が良いと言われているのですが、海外データで比較しても、特に小児では、海外渡航も含めて成績がいいことが特徴的です。もう少しドナーからの提供が増えれば、安定した医療につながると考えますが、このあたりが成人と異なるところかと思えます。

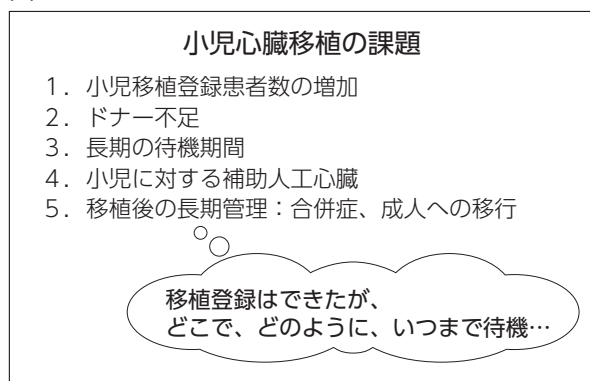
小児心臓移植の課題としては、登録患者数の増加が挙げられます。小児用補助人工心臓が承認されたため、登録数が増えたことも事実です。ドナー不足、待機期間の問題、補助人工心臓、移植後の長期間——特に成人に移行していく中での管理が大変難しくなっているのではないかと考えます（図5）。しかし、私達のスタッフは非常に充実していま

す。チャイルドライフスペシャリストの女性が、移植に対する理解を深めていただこうと、子どもさんやご家族に向けて教育・支援活動なども行っています。「ともくんの青い空」というオリジナルの絵本も作成しています。

補助人工心臓の進化・普及

成人における補助人工心臓の進化とともに、成人のサイズに近い体重、体表面積の子どもさんには、成人型のものを装着することも積極的に行ってまいりました。ここで、ある週刊誌で報じられたことを紹介します。阪大で移植を待っていたら小さなお子さんが脳死になられ、ご両親が小児用補助人工心臓を使えなかったと話されました。この訴えが厚生労働省に届き、小児用補助人工心臓が承認され、子どもさんの重症心不全を20例近く救える状況になっています。小児の補助人工心臓のデバイス選択にあたっては、体格や心室内腔の解剖学的評価を基に決定されます。体外型や植え込み型のもの、それより小さい子どもさんはBerlin Heart社の補助人工心臓になります。体外式ですので、病院で生活していただかないといけないのですが、この補助人工心臓が非常に功を奏しているのが現状です。また、植え込み型の補助人工心臓を装着された子どもさんが復学され、学校生活を過ごしながら移植を迎えたケースもあります。まさに、補助人工心臓が子どもさんの重症心不全を救う状況にまでなっています。日本の現状として、補助人工心臓の治療は非常に良好であると言えます。症例数は限られていますが、それが「ブリッジ・トゥー・トランスプラント」につながっていま

図5



す。

細胞シートによる心筋再生医療

総じて、重症心不全治療は補助人工心臓が中心で、今後、成人では永久使用が注目されています。一方、移植へのブリッジに対しては厳しい状況で、患者さんの心臓を完全に置き換えてしまう置換型治療ではなく、患者さん自身の心臓を残してQOLを上げる、もしくは病気の進行を止めることができれば——補助人工心臓をこの治療で使った場合には、極めて高いポテンシャルの運動能力を獲得していただけます。一方で、そこまで求めなくてもよい方法は何かないか、患者さんの心臓を生かせないかと、こうした治療を継続しながら、20年来、再生医療の研究も行っていました。

骨髄細胞等を用いた移植では、細胞を注射器に注入すること自体、実際はうまくいかず、実用化に至った心筋再生医療製品はありませんでした。注射器で注入すると細胞がほとんど死んでしまい、有効な細胞数が得られないことが大きな課題でしたが、そのような

時に私達は東京女子医科大学の岡野光夫先生と知り合いました。彼は、温度を変えるだけでイソプロピルアクリルアミドという高分子の構造が立体化し、細胞と培養皿の隙間に水が入って細胞がシート状に回収できてくるという細胞シート技術を研究されていました。この「温度応答性培養皿」を用いた細胞シートで再生治療ができないかと考えました。それまでの方法では細胞の回収の際にトリプシンで細胞を傷めること、更にそれを注射器で注入することがいかに有効でないかはご理解いただけるかと思います。一方細胞シートでは、トリプシン処理を行わず温度を変えるだけです。タンパク発現が維持されます。しかも細胞は培養皿の中で細胞外マトリックスをつくっていますから、移植される細胞にとっても適した状態を維持できるだろうと当時から推測しました。

齧歯類のフィータスの心筋細胞を温度応答性培養皿で取り出すと、タンパク発現が維持されており、シートを重ねますと心筋組織のようなものができました。当時はまだiPS細胞はありませんし、ES細胞についても倫理的な課題がありました。このため、足の筋肉



の細胞を用いてシート状にして移植する方法と、針を用いて細胞を直接心筋に移植する注入法で比較してみました。すると、注入法では一部生着したもののほとんどの移植細胞は死んでしまいましたが、シート状で移植した場合には損傷した心筋の壁が厚くなって心機能の改善も得られました。次に前臨床試験として、犬の拡張型心筋症モデルに細胞シートを移植すると、心臓が小さくなって心筋壁の厚みが改善され、心機能が良くなり、しかも不整脈なども起こらないことが分かりました。メカニズムは、「サイトカインが分泌され、心臓の表面で血管新生が起こる」——ということです。また、線維化の抑制や幹細胞の誘導も見られ、最終的にはリバーシリモデリングに貢献することが明らかになりました。

自己筋芽細胞シートによる 心筋再生医療に成功

2007年、初めてヒトで臨床試験を行いました。補助人工心臓を装着し、移植を1年待機されていた患者さんの足の筋肉からつくった細胞シートを心臓に貼り付け、3カ月間その回復を待ちました。すると、心機能の改善が随分得られていることはCTを見ても明らかで、組織的にも良くなっていることが分かり、その後補助人工心臓から無事に離脱しました。もう13年目に入っていますが、今も元気にしておられます。そうした経験を基に、これまで虚血性心筋症と拡張型心筋症の患者さんにこの治療を行ってまいりました。検討したところ、虚血性心筋症15例、拡張型心筋症20例で合併症は認められず、虚血性心筋症に対しては有効性も示されました。これらの

データを基にテルモ株式会社が治験をされ、「ハートシート」という製品名で、2015年に薬事承認、2016年に保険診療が開始されています。現在は市販後調査ということで、調査中ではありますが、おおむね良い方向に進んできていると思います。

一方、拡張型心筋症における心機能の推移を見ますと、随分ばらつきが多くなっています。良くなれる方もおられますが、症状が進行する方もいらっしゃいます。病気の根本的な違いが大きいのではないかと。「あまりにも経過が長くて状態が悪くなった」「線維化が進んでしまった」「心筋が硬くなってしまった」——こうした心臓では難しいですが、病状の期間が比較的短い若年者でウェッジプレッシャーがそれほど高くない方が、拡張型心筋症においても有効ではないかということが分かってきました。これらのデータを基に、阪大で医師主導治験を行い、これが終了しています。

小児重症心不全への適応

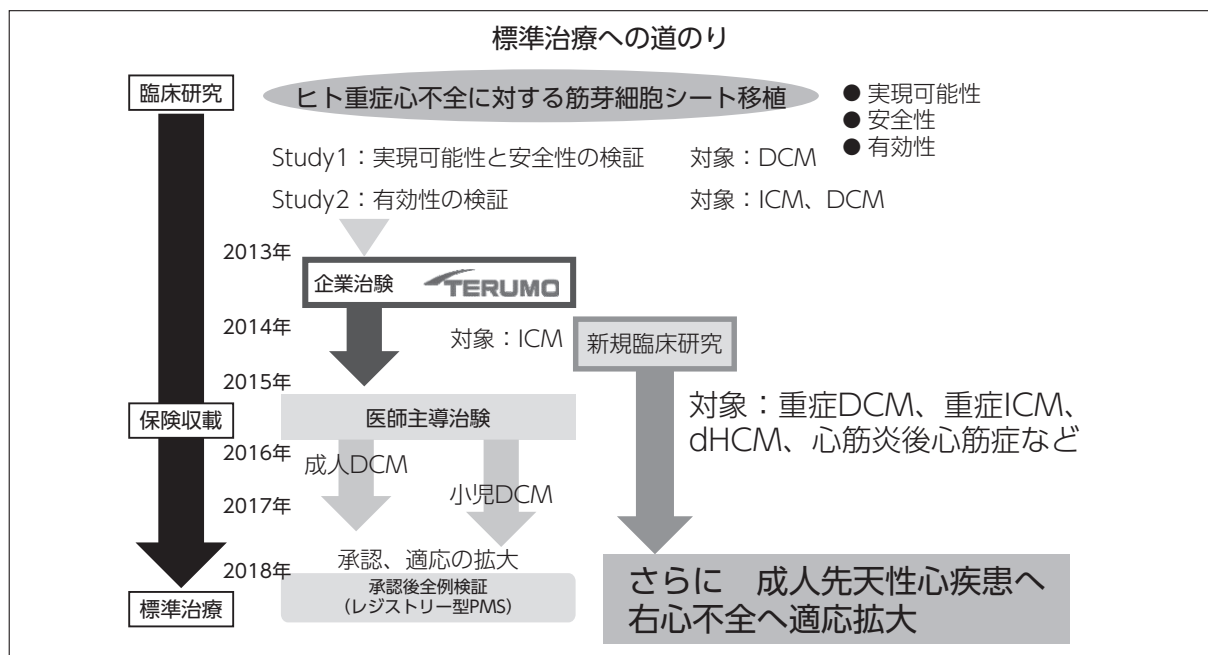
ここまで来ますと、やはり「小児にも」といった期待が高まるかと思います。そこで、「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業」として、「小児重症心不全に対する自己骨格筋芽細胞シートによる治療法の開発」に着手しました。成人で確立されつつある中、小児に対しても安全・有効かどうか、問題はないかを検証しました。ミニブタで実験を行いましたが、小児の心筋は成熟した心筋に比べて回復力が高く、細胞シートによる治療の効果が高く出ました。特にSIRT1という遺伝子が非常に重要に関与しており、これによって成人に比べて発現の多いSIRT1

は細胞の増殖力をより高く維持し、かつ心筋の再生能力を上げることが分かりました。この事業を通じ、私達は臨床研究で11歳の拡張型心筋症の患者さんにこの治療を行い、6カ月後には運動機能の回復が得られることを見出しました。その後も続けて医師主導治験を行い、3例が終了しています。総じて言えることは、子どもさんの場合はジェネティックな背景がおありの方も多いのですが、そのあたりを加味しながら条件を考えると成り立つと言えます。細胞の培養スピードが圧倒的で、しかもピュアできれいな細胞がつかれることが分かりましたので、適応をしっかりと見出しながら、早く子どもさんにも導入したいと考えております。今後、拡張型心筋症の成人および子どもに関する医師主導治験を行い、承認申請をし、できれば適応拡大を得たいと思っています。

更に、右心不全や成人先天性心疾患への適応を検討したいと考えています(図6)。成人先天性心疾患の患者さんを診ていますと、

多くの場合は不整脈や冠動脈疾患、循環不全、肺高血圧などで再入院を繰り返し、だんだん状態が悪くなれるようです。手術してから20年前後で悪くなれる場合が多いので、年齢では40歳～50歳ぐらいの方かと思います。腹水がたまり、肝臓や腎臓も鬱血するような状況になってしまうと非常に厳しくなります。心臓移植が進んでいるアメリカでも、こうした患者さんの心臓移植の成績は非常に悪く、「早い段階から治療を開始しないと間に合わない。腹水がたまるような状況になってしまうと、リバーシビリティーは得られず、移植を行っても難しい」というのが現状です。日本では、成人期に達した先天性心疾患の心臓移植は阪大で1例、その他の施設でも1例程度しか行われていません。もともとドナーが少なく、適応にまで至らないという方も多いのではないかと思います。そのような方にも再生医療ができないかと考えています。現段階で、骨格筋由来のハートシートを用いて、小動物のモデルでは確かに右心機

図6



能の改善は得られており、これから大動物で実験を行おうとしています。これこそ“futurability”で、今後の展開になりますが、小児科もしくは成人先天性心疾患を診ておられる循環器内科の先生方とタイアップした、早めの治療の対策が必要であると思います。

iPS細胞を用いた 新たな心筋再生医療へ

最後に、iPS細胞のお話を少しさせていただきます。ヒトによる細胞シートの臨床試験は2007年でした。同じ年に山中伸弥先生がiPS細胞を樹立され、共同研究を始めることになり、10年以上が経ちました。2012年には、心臓の機能が低下したブタにヒトiPS細胞をシート化したものを移植し、機能の改善が見られたことを報告しました。同年に山中先生がノーベル賞を受賞され、非常に大きなターニングポイントとなったのではないかと思います。国も拠点事業としてiPS細胞を用いた医療の実現化への取り組みを求め、慶應義塾大学（脊損損傷）、京都大学（パーキンソン病）、神戸理化学研究所（網膜・眼疾患）、そして阪大は心疾患の拠点となりました。5年以内にファーストインヒューマンで虚血性心筋症、その後、拡張型心筋症にも展開するとして、研究が進んでいます。今年がちょうど5年目です。人にiPS細胞をシート化し投与するには大量に培養しなければなりません。しかも、分化誘導をきっちり行い、造腫瘍性をいかに克服するか、大変難しい道のりを5年間歩んでまいりましたが、大変状態の良好なiPS細胞由来心筋細胞による心筋シートをつくることができるようになってきました。これぐらいのパワーを心臓に伝える

ことができれば、機能が著しく低下した心臓であってもかなり回復する可能性があり、本治療を再生医療製品として確立することができのではないかと期待しています。プロトコルに5年かかりましたが、昨年5月に厚労省の部会で大筋了承され、臨床研究に向けて慎重に準備を進めていました。いよいよファーストインヒューマンですが、承認を得てから細胞を大量培養・分化誘導し、しかも安全性の確認を要しますので、約8カ月かかります。当初は今年の2～3月頃を予定していましたが、昨年6月に発生した大阪北部地震で阪大病院も甚大な被害を受けました。細胞培養室も被災し、その修復、修理を終え、ようやく再開している状況です。残念ながら半年遅れましたが、年内にはこれが可能になるかと思っています。

最後に

重症心不全では、成人の場合は、様々な薬や治療法が確立する中で、リバーシビリティーがまだ残っている状況から、最終段階では人工心臓や心臓移植になります。そこに至るまでの間に再生医療が成り立てば、グレーゾーンのところを解決し、ひとりでも多くの患者さんを助けることができるようになるのではないのでしょうか。子どもさんの移植医療等がなかなか難しい中、このような治療の確立を目指しています。

（文責：広報委員会）