

記録

第 37 回 日本心臓移植研究会学術集会

日時：2018 年 10 月 13 日（土）午前 9 時～午後 4 時 30 分

会場：京王プラザホテル 南館 4F 「錦」

会長：小野 稔（東京大学大学院医学系研究科 心臓外科学講座）

●Special Lecture 1

マルチオミックス連関による心不全分子病態の層別化
 東京大学医学部附属病院循環器内科¹⁾、東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座²⁾、東京大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス分野³⁾、東京女子医科大学循環器内科⁴⁾、千葉大学医学部附属病院循環器内科⁵⁾、東京大学医学部附属病院心臓外科⁶⁾
 ○野村征太郎^{1,2,3)}、飛田尚重⁴⁾、佐藤真洋^{3,5)}、藤田隆教³⁾、候 聡志^{1,3)}、藤田寛奈^{1,3)}、伊藤正道¹⁾、波多野将^{1,2)}、小野 稔⁶⁾、油谷浩幸³⁾、小室一成¹⁾

心不全はゲノム要因と環境要因が絡み合い複雑な心臓分子病理を呈しているが、個々の患者においてこれらの要素を詳細に解析する手法は確立されていない。本研究はこれらの統合により心不全ゲノム分子病理を解析する技術を確立することを目指したものである。我々は、遺伝性心不全の主要な原因である心筋症の包括的ゲノム解析により、臨床的予後や治療応答性と関連する遺伝子変異を複数同定し、心不全ゲノム要因の不均一性の存在を明らかにした。また心不全モデルマウスを用いて心臓組織の心筋 1 細胞トランスクリプトームを心臓機能・細胞形態・エピゲノムと統合して解析する技術を確立し、心不全に至る心筋リモデリング過程・心筋/非心筋の相互作用を詳細に解明した。さらに我々は、心不全患者のゲノム・心臓シングルセルトランスクリプトーム情報を治療応答性などの臨床情報と連結して心不全病態と強く関係する分子機構を明らかにし、これを用いた心不全病態層別化の臨床応用性について検討した。心不全患者の心筋 1 細胞解析により、健常者と比較して心不全患者の心筋細胞の遺伝子発現パターンは極めて不均一であり、この不均一性はいくつかの協調的に発現する遺伝子グループの発現パターンにより説明できることがわかった。またこれらの結果を臨床情報と連結することで、心筋細胞の可

逆性を評価する遺伝子発現パターンを明らかにした。これらの特徴的な遺伝子の大半は圧負荷心不全モデルマウスの病態とも強く関連することがわかり、種を超えた心筋ストレス応答の保存性を確認した。さらに、同定した心不全病態と関連する分子機構を標的とした心臓組織解析により、簡便に心不全患者の臨床的予後・治療応答性を予測できることを明らかにした。以上より、個々の心筋細胞の転写プログラムは細胞の機能的情報を含んでおり、心臓疾患の分子病態の解明だけでなく精密医療の実現において極めて重要であると考えられる。

●Special Lecture 2

Mechanical circulatory support and Transplantation for Congenital Heart Disease.
 Columbia University College of Physicians and Surgeons, USA

○Linda J. Addonizio

Transplantation for patients with palliated congenital heart disease represents the most rapidly increasing subset of patients in both pediatric and adult transplant programs. In pediatrics it represents over 40% of the total pediatric transplant population in North America according to ISHLT recent statistics. Historically these patients have been difficult to manage not only from complex and difficult anatomy, but also from the multi-organ dysfunction that can occur as a result of multiple previous palliative surgeries making these patients at risk for increased morbidity and mortality after transplantation. The United Network of Organ Sharing in the US has identified a higher incidence of death pre-transplantation in children with congenital heart disease. This has a

multifactorial basis including programs refusing organs based on high PRA and need for a prospective crossmatch, as well as need for extra vessels and therefore not being able to use a heart from a lung donor. Additionally, the need and ability to provide long-term mechanical support for these children to bridge to transplant is quite difficult. We have made significant advances in increasing the access to transplant for children and young adults with palliated complex congenital heart disease that result in high-risk transplantation. We will discuss selection criteria, methods for management and mechanical support options as well as outcomes in this complex patient population.

●教育講演

移植心冠動脈病変の診断と治療

東京女子医科大学大学院重症心不全制御学分野

○布田伸一

ISHLT レジストリーによると、移植1年目以降の生存率は緩やかな直線的右下がり（毎年3~4%で低下）を形成する。この主原因が移植心冠動脈病変（Cardiac Allograft Vasculopathy: CAV）であり、心臓移植後慢性期では、移植後リンパ増殖性疾患を代表とする悪性腫瘍、カルシニューリン阻害薬等をもたらす腎機能低下とともに予後規定する重大なものである。CAVは「移植心の心外膜冠動脈から心筋内動脈にいたるびまん性で進行性の冠動脈内膜肥厚」を病理学的特徴とし、粥状冠動脈硬化症と相違点がある。またCAVは月単位に進展することもあり、除神経状態である心臓移植患者では狭心症などの症状を示さない。診断は、その病理学的所見のため、冠動脈造影に加え、冠動脈血管内超音波法（IVUS）、冠動脈予備能（CFR）検査が有用であり、ドプタミン負荷心エコー、心臓CT、等も駆使される。治療は、その発生機序（免疫学的機序、非免疫学的機序）から、急性拒絶反応を発症させないよう管理し、粥状冠動脈硬化症の危険因子である高血圧、脂質異常症、耐糖能障害等をコントロールし、サイトメガロウイルス感染予防を行うことの他に、mTOR（mammalian target of rapamycin）阻害薬であるエベロリムスの効果がある。このエベロリムスは、

造血細胞（T細胞、B細胞）、血管平滑筋細胞、酵母などで細胞周期のG1からS期に進まなくさせ、その機序からPSI（proliferation signal inhibitor）とも云われる。

●シンポジウム1「抗体関連拒絶反応」

1. 移植心冠動脈病変進展における抗体の関与

東京女子医科大学東医療センター内科¹⁾、同 病理診断科²⁾、東京女子医科大学大学院重症心不全制御学分野³⁾

○山賀彩花¹⁾、田畑達也¹⁾、大熊順子¹⁾、河村俊治²⁾、布田伸一³⁾

【背景】移植心冠動脈病変（CAV）の発症進展に抗体の関与があることについて近年様々な報告がある。

【症例】27歳男性。拘束型心筋症による難治性心不全に対し、2004年（14歳時）に心移植された。移植後1年目にISHLT旧分類Grade3Bの拒絶反応を発症、加療後は心筋生検組織上で抗体関連型拒絶反応（AMR）を認めなかったが、移植後11年目の2015年3月に右冠動脈#2に90%狭窄を認めたため、冠動脈形成術（エベロリムス薬剤溶出ステント留置術）を施行した。なお、抗HLA抗体スクリーニング検査（Flow PRA）はClass 1、Class 2ともに陽性であったため、内服していたシクロスポリンをタクロリムスに変更後Class 1は陰転、その後も心筋生検組織上でpAMR 0であった。ルミネックスを使用したLABScreen Single Antigenテストにおいて、Class2は、DQ4、DQ2、DQ7、DR8抗体が陽性となったが、ドナー特異的抗体（DSA）であるClass 2（DR8）は、2016年11月にnMFI 2859.51であったものが、2017年8月にはnMFI 1686.93と上昇は認められなかった。2018年8月、3音性ギャロップ、胸腹水貯留で入院。冠動脈造影検査にて右冠動脈ステント留置部遠位に新たに25%狭窄、#3-#4 AVに90%、#4 PD 90%狭窄の進行を認めた。なお、移植後経過において、脂質異常症、耐糖能異常、高血圧は認めず、サイトメガロウイルス抗原の陽転もなく、心筋生検上は今回もpAMR0であり、LABScreen Single AntigenテストでClass 2（DR8）はnMFI 1237.39と上昇を認めなかった。ステロイドパルス療法、免疫グロブリン静注療法を行い、その後の経過を慎重に診ているところである。

【結語】CAVの進展に免疫学的、非免疫学的機序が云われてきている。本症例のDSAは高値でなく、本症例のCAVの進展には、DSA以外のnon-HLA抗体等の関与も考慮しておく必要がある。

2. 心臓移植後の抗体関連型拒絶反応におけるC1q結合能検査の意義

国立循環器病研究センター移植医療部¹⁾、同 心臓外科²⁾

○木村祐樹^{1,2)}、熊井優人¹⁾、黒田健輔¹⁾、中島誠子¹⁾、渡邊琢也¹⁾、松本順彦²⁾、佐藤琢磨¹⁾、瀬口 理¹⁾、福富五月²⁾、築瀬正伸¹⁾、藤田知之²⁾、小林順二郎²⁾、福富教偉¹⁾

HLA抗体検査としてLAB Screen Single Antigen 試薬 (LS-SA) が一般的に施行されているが、細胞傷害性を評価することはできないため、抗体関連型拒絶反応 (AMR) の予測という意味で擬陽性になることがあり、C1q結合能のあるHLA抗体を測定する検査 (C1q assay) またはリンパ球細胞傷害性試験 (LCT) を行うことが重要である。心臓移植後のAMR評価にC1q assayが有用であった1例と補助人工心臓 (VAD) 装着後にHLA抗体が高値となった患者の減感作療法の評価にC1q assayが有用であった1例を経験したので、その経験を通じてC1q assayの臨床的意義について報告する。

症例1は43歳男性、拡張型心筋症。ドナー候補者とのLCT陽性が続いたため、免疫グロブリン (IVIG) による減感作療法を行った。IgG assayと比較しC1q assayでの標的HLA数と蛍光強度は早期に低下した。その後DSA陽性だがLCT陰性のドナーが現れたため心臓移植術を行った。経過中C1q assayは陰性であり血漿交換は行わなかったがAMRを発症せず経過した。症例2は65歳女性、心サルコイドーシス。VAD装着後に輸血の影響か、多くのHLA抗体の蛍光強度が著増し、ドナー候補者とのLCTが複数回陽性となったため、IVIG療法を施行した。IVIG療法後はLS-SAで検出したHLA抗体の蛍光強度は陽性ではあるものの低下しており、特にLCT陽性となったドナー候補のHLAに対する抗体もB7を除き低下した。さらにLCTとC1q assayを行ったところ、IVIG投与開始後3か月目にはどちらも陰性となり、C1q assayはLCTと相関すると考えられた。

心臓移植患者においてC1q assayを追加することで過度の免疫抑制を回避し、DSA陽性例の層別化やAMR予測、治療や減感作療法効果判定にも役立つ可能性がある。

●シンポジウム2「エベロリムスの功罪」

1. 当院における心臓移植後レシピエントのエベロリムス内服状況

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学¹⁾、同 心臓血管外科²⁾、大阪大学医学部附属病院移植医療部³⁾
○塚本泰正¹⁾、大谷朋仁¹⁾、溝手 勇¹⁾、吉岡大輔²⁾、久保田香³⁾、戸田宏一²⁾、彦惣俊吾¹⁾、澤 芳樹²⁾、坂田泰史¹⁾

【はじめに】心臓移植後の免疫抑制薬であるエベロリムス (EVL) は免疫抑制効果のみならず、多彩な有用性が報告されている。2007年より本邦でも使用されるようになり、現在では心臓移植後の管理において重要な薬剤となっているが、その功罪についての検証も重要である。当院で管理を行った心臓移植後のレシピエントにおけるEVLの内服状況およびその副作用について、報告する。

【方法】2018年3月までに当院で心臓移植を受けた症例および渡航移植症例のうち、当科で定期管理歴のある症例についてEVLの内服状況について後方視的に解析を行った。術後1年以内の死亡症例は除外した。

【結果】対象100例のうち、78例にEVL内服歴があった。EVL導入理由は移植心冠動脈病変 (CAV) 30例、腎機能障害23例、その他免疫抑制薬副作用12例、サイトメガロウイルス感染4例、拒絶反応3例、リンパ増殖性疾患3例であった。EVL導入後の死亡症例は4例 (CAV2例、感染症1例、不明1例)、重篤な副作用によりEVL内服を中止した症例は2症例 (乳び胸、高度蛋白尿持続) であった。10例で外科的手術などに際し一時的なEVL中断を要したが、創傷治癒遅延で問題となる症例はみられなかった。また1例が拳児希望のため中断中である。その他EVL導入後の有害事象として脂質異常症の増悪を42例 (トリグリセリド上昇38例、LDL上昇5例) に認め、肝機能異常を17例に認めた。このうち7例については肝機能異常の遷延を認めている。

【結論】当院では約8割の症例にEVLを導入しており、

その多くで問題なく投与継続ができていた。一方で注意すべき副作用を呈したと考えられる症例もあり、その出現に対し綿密な経過観察も必要であると考えられた。

2. 心臓移植後におけるエベロリムスの使用と妊娠・出産

東京女子医科大学循環器内科¹⁾、同 移植支援室²⁾、同 心臓血管外科³⁾、東京女子医科大学大学院重症心不全制御学分野⁴⁾

○服部英敏¹⁾、遠藤奈津美²⁾、菊池規子¹⁾、鈴木 敦¹⁾、市原有紀³⁾、駒ヶ嶺正英³⁾、志賀 剛¹⁾、西中知博³⁾、斎藤 聡³⁾、新浪博士³⁾、萩原誠久¹⁾、布田伸一⁴⁾

臓器移植患者の増加、生殖医療の進歩にともない、臓器移植後の患者本人やパートナーの妊娠、出産例は増加している。エベロリムス (EVL) は今や心臓移植後免疫抑制薬の重要な位置を占めているが、催奇形性や精子運動能低下、精子数の減少があり、挙児希望患者においては使用に難渋する場合もある。【症例 1】30代男性。32歳時に心臓移植施行。タクロリムス、MMF、ステロイドの3剤による免疫抑制療法を行っていたが、移植後1年目に移植心冠動脈病変 (CAV) を認め、MMF を EVL に変更した。挙児希望があったため、導入には本人、家族との十分な話し合いを必要とし、移植後3年経過した現在も EVL を継続している。【症例 2】30代男性。30歳時に心臓移植施行。タクロリムス、MMF、ステロイドの3剤による免疫抑制療法を行っていたが、移植後2年目に CAV を認め、MMF を EVL に変更した。挙児希望があったが、EVL によると考えられる精子の減少があり、体外受精を試みるも不成功であった。繰り返し体外受精を試みる過程で自然妊娠に至った。【総括】 mTOR 阻害薬である EVL はカルシニューリン阻害薬による腎機能低下の軽減、CAV の進行抑制、PTLD の抑制などの効果がこれまでに報告されている。一方で催奇形性や精子運動能低下、精子数の減少があり、挙児希望がある場合には、産婦人科医との連携に加えて拒絶反応や CAV の進展を十分に検討したうえで、他の免疫抑制への変更も選択肢になると思われる。今後、心臓移植患者の増加と長期成績の安定にともない挙児希望も増加すると考えられ、個々の状況を深く理解したうえで対応して

いくことが必要である。

3. 心臓移植後エベロリムス関連合併症が疑われた2例 東北大学大学院医学系研究科心臓血管外科¹⁾、東北大学病院臓器移植医療部²⁾

○秋山正年¹⁾、秋場美紀²⁾、吉岡一朗¹⁾、鈴木佑輔¹⁾、熊谷紀一郎¹⁾、安達 理¹⁾、齋木佳克¹⁾

背景；当院では近年は移植後半年を目途に核酸合成阻害薬からエベロリムス (EVL) に切り換えている。EVL は拒絶反応抑制効果のみでなく、移植心冠動脈病変 (CAV) 抑制効果がある一方で他剤同様副作用を有する。当院での EVL 使用患者における副作用について報告する。

症例 1；49歳時、アドリアマイシン心筋症に対して植込み型左心補助人工心臓 (VAD) 装着。約3年後に心臓移植。移植後約1年の冠動脈造影で左前下行枝に有意狭窄があり PCI 施行。これを機に EVL を導入した。約3か月後に呼吸苦と発熱が出現。CT でもともと気腫様変化があったが肺炎所見が加わっていた。また KL-6 が 2215U/ml まで上昇しており、EVL による間質性肺炎を疑った。EVL から MMF に切り換え、PSL 40mg/日を開始。その後 KL-6 の低下、症状の改善を認め、呼吸機能の改善をも認めた。PSL は 1.5ヶ月間に漸減休薬した。

症例 2；5歳時、特発性拡張型心筋症に対して体外式 VAD 装着。6か月後海外渡航移植。移植後3年に冠動脈前下行枝 (LAD) に内膜肥厚 (Stanford 1) を認めた。EVL が導入され MMF が漸減中止された。EVL 導入後 11ヶ月頃から蛋白尿 (Pro/Cr 0.3~0.4) が出現。一方冠動脈内膜肥厚は Stanford 2 まで進行しており EVL は継続した。EVL 導入後2年には蛋白尿はさらに悪化 (Pro/Cr 1.2~2.2)。冠動脈造影で LAD 末梢の先細りが認められたため EVL は継続していたが MMF に変更。その後蛋白尿は減少した。蛋白尿が可逆的だったため、CAV 対策として以前より低いトラフ値で EVL を再開している。

考察；EVL が関与したと思われる間質性肺炎、蛋白尿は EVL 休薬により改善した。CAV 抑制が必要な症例においては、合併症の重症度を考慮した個別化免疫療法を EVL でも積極的に実践する必要があると思われる。

4. エベロリムス投与継続の問題点 (当院の経験から) 国立循環器病研究センター移植医療部¹⁾、同 心臓外科²⁾

○黒田健輔¹⁾、望月宏樹¹⁾、岩崎慶一郎¹⁾、
木村祐樹¹⁾、戸田紘一¹⁾、熊井優人¹⁾、中島誠子¹⁾、
松本順彦²⁾、渡邊琢也¹⁾、瀬口 理¹⁾、福嶋五月²⁾、
築瀬正伸¹⁾、藤田知之²⁾、小林順二郎²⁾、福嶋教偉¹⁾

心臓移植後症例に対して mTOR 阻害剤であるエベロリムスが 2007 年 3 月より使用できるようになり、当センターにおいても多数の症例に使用してきた。当センターでは 2017 年 12 月時点で約 120 名の成人心臓移植症例を管理しており、エベロリムス使用例は全体の約 65% に至り、その理由として移植心冠動脈病変の進行が 60%、腎機能障害の進行が 25% であった。そして、これまでも移植後の免疫抑制剤をミコフェノール酸モフェチルからエベロリムスへ切り替えることで移植心冠動脈病変の進展抑制効果があることを報告してきた。

しかし、一方でエベロリムスによる脂質コントロールの悪化や蛋白尿の存在が移植心冠動脈病変や腎機能障害の進展に関与する可能性などジレンマも存在した。また、最近エベロリムス投与により PTLD と鑑別を要す回腸末端潰瘍を経験した。この症例の潰瘍はエベロリムスによる創傷治癒不良が招いた再発性回腸末端潰瘍であり、出血性ショックを伴ったためエベロリムスの投与継続を断念した。このようにエベロリムスには創傷治癒不良という問題点もあり、移植後管理が長期になるにつれて侵襲的手術を必要とする症例も増加するためエベロリムスの投与継続は手術時に大きな問題点となる。当センターでは、これまでにエベロリムス投与中の 15 件 13 症例の予定手術において、術前からミコフェノール酸モフェチルへ変更することで術後の創傷治癒遅延を回避しえた症例を経験してきた。

今回、エベロリムスの使用経験と合併症、そして当センターで実施している侵襲手術時におけるエベロリムス切り替えプロトコルを紹介したい。

●一般演題 1

1. 心臓移植後にノロウイルス感染が遷延した 3 症例 大阪大学大学院医学系研究科小児科学¹⁾、同 心臓血管外科学²⁾

○水流宏文¹⁾、成田 淳¹⁾、橋本和久¹⁾、石垣 俊¹⁾、
石井 良¹⁾、石田秀和¹⁾、平 将生²⁾、上野高義²⁾、
大菌恵一¹⁾、澤 芳樹²⁾

【はじめに】ノロウイルス胃腸炎はほとんどが自然治癒する急性疾患であるが、免疫不全患者においては重症化や慢性遷延化することが知られている。今回、心臓移植後の免疫抑制薬内服中にノロウイルス罹患した 3 例を経験したので報告する。【症例 1】4 歳女児。生後 5 ヶ月時に拡張型心筋症に対して心臓移植を施行され、エベロリムス (EVL)、タクロリムス (FK)、ミコフェノール酸 (MMF) にて免疫抑制管理。3 歳時に嘔吐と水様便を呈し、便中迅速抗原陽性でノロウイルス胃腸炎と診断。数日間で嘔吐は消失するも泥状便が遷延し、1 ヶ月後もノロウイルス陽性。以降も時折泥状便を認め、初回診断の 5 ヶ月後に再び嘔吐、便中迅速抗原でノロウイルス陽性、さらに 1 ヶ月後の便からも陽性反応も認め不顕性感染が現在も持続。【症例 2】4 歳女児。2 歳時に拡張型心筋症に対して心臓移植を施行、FK と MMF による免疫抑制管理。3 歳時、2 週間持続する白色泥状便を認め、便中迅速抗原でノロウイルス胃腸炎と診断。水様便が遷延し、初回診断から 3 ヶ月後の便からもノロウイルスが検出された。【症例 3】5 歳女児。1 歳時に拡張型心筋症に対して心臓移植を施行、FK と MMF にて免疫抑制管理。移植後から下痢や腹痛が間欠的に続いていた。5 歳時に初めて便中迅速抗原を施行し、ノロウイルス陽性であった。【考察】当院で経験した 3 症例はいずれも重症化せず、症例 1 に対して数日間の点滴を要したのみであった。経口摂取量や腸管吸収率の変化に伴う免疫抑制薬の血中濃度変動があり、休薬や内服量調整を行った。ノロウイルスは健常者においても平均 1 ヶ月程度ウイルス排泄が続くとされるが、移植後の免疫抑制薬内服下では半年以上の排泄持続があるとの報告もある。消化器症状の鑑別ならびに感染拡大の予防という観点から、免疫不全患児におけるノロウイルス感染は重要と考えられた。

2. 抗 HLA 抗体陽性および真菌感染状態の移植待機患者における移植管理への考察

東京女子医科大学循環器内科¹⁾、同 心臓血管外科²⁾、
東京女子医科大学大学院重症心不全制御学分野³⁾

○高田卓磨¹⁾、西中知博²⁾、布田伸一³⁾、
駒ヶ嶺正英²⁾、市原有起²⁾、飯塚 慶²⁾、久米悠太²⁾、

菊池規子¹⁾、服部英敏¹⁾、鈴木 敦¹⁾、志賀 剛¹⁾、
齋藤 聡²⁾、萩原誠久¹⁾、新浪博士²⁾

35歳 男性、拡張型心筋症による重症心不全のためCRT-D植込み後、左心補助人工心臓による循環補助のもと（補助日数1450日）心臓移植待機中である。創部やドライライン貫通部自体の明らかな感染歴はないが同貫通部由来と推定される感染症により複数回の入院歴がある。血液培養からMRSAが検出され、抗MRSA薬で治療されていたが、2017年9月のFlow PRAはClass 1: 0.79 (-)、Class 2: 0.88 (-)であった。2017年11月末に急性虫垂炎のため緊急虫垂切除術施行に伴い、輸血を施行した。2017年12月のFlow PRAはClass 1: 19.41 (+)、Class 2: 54.86 (+)となった。その後、MRSA菌血症が持続するため抗MRSA薬による治療を継続し、2018年4月末にMRSA陰性が確認できたが、酵母様真菌が検出され、Mica-funginで治療を開始した。Candida parapsilosisが起炎菌と判明し、感受性を考慮しFosfluconazoleへ変更した。その後の血液培養でも同様の真菌が検出され、L-Amphotericin B (L-AMB)へ変更し、その後血液培養は陰性化している。5月末のFlow PRAではClass 1: 1.09 (-)、Class 2: 38.42 (+)とClass 1が陰性化し、以後6月、7月もClass 1 (-)、Class 2 (+)で経過した。本例においては、人工心臓、CRT-Dを含む人工材料に感染している可能性が推察され、Flow PRAがClass 1、2ともに陽性であったが、Class 1が陰性化しており、(Flow PRAがClass 1、2ともに陽性だった際には、ドナー出現時には血漿交換も検討された)できるだけ早期の心臓移植の施行が救命のために望まれる。

3. 虚偽性障害にて経口免疫抑制薬血中濃度調整に難渋した心臓移植後の一例

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学¹⁾、同 心臓血管外科学²⁾、大阪大学医学部附属病院移植医療部³⁾
○瀬川貴嗣¹⁾、塚本泰正¹⁾、世良英子¹⁾、溝手 勇¹⁾、
吉岡大輔²⁾、久保田香³⁾、大谷朋仁¹⁾、戸田宏一²⁾、
彦惣俊吾¹⁾、澤 芳樹²⁾、坂田泰史¹⁾

症例は30代男性。拡張型心筋症による重症心不全のため心臓移植登録を行い、LVAD装着での移植待機後、2016年8月に心臓移植術施行。登録時、移植適応外と

なるような精神神経疾患は認めなかった。術後の免疫抑制薬はプレドニゾロン (PSL) + タクロリムス (Tac) + ミコフェノール酸モフェチル (MMF) で開始し血中濃度のコントロールは良好であった。腎機能障害が進行したため、2017年4月MMFをエベロリムス (EVL) に変更し退院。退院当初は血中濃度が目標範囲に保たれていたが2017年6月血中濃度が著明に低下 (Tac 1.7 ng/mL、EVL <1.5 ng/mL) し緊急入院。精査にて加療を要する拒絶反応は認めなかった。内服量の調整や併用薬の追加、剤型変更、内服確認の徹底を行ったが、血中濃度の安定は得られずシクロスポリン (CyA) 内用液でのみ血中濃度の上昇が得られ2017年10月に退院。この時点では血中濃度が上昇しない原因として吸収障害を考えていた。その後2018年3月CyAの血中濃度著明高値認め (822 ng/ml) 緊急入院とした。CyA内用液を中止し一時血中濃度が301ng/mlに低下するも2日後内用液の再開前にも関わらず701ng/mlと再上昇を認めた。持参物よりCyA内用液の瓶が確認され、本人からも指示外で内服したとの申告を得た。自傷行為の既往や時折衝動的な行動をとってしまうなどの本人の話などから虚偽性障害による免疫抑制薬内服アドヒアランス低下と判断した。精神科診察にて虚偽性障害・適応障害として抗不安薬・抗うつ薬を開始し、その後は過量摂取や怠業なく経口免疫抑制薬の血中濃度のコントロールは良好で定期的に精神科でもフォローを継続している。同様の経過を呈した症例の報告はこれまでになく稀な症例であると考えられたため報告する。

4. 心臓移植後の悪性腫瘍の新規発症についての検討 東京大学医学部附属病院循環器内科¹⁾、同 心臓外科²⁾、東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学講座³⁾

○武城千恵¹⁾、網谷英介¹⁾、波多野将¹⁾、辻 正樹¹⁾、
牧 尚孝¹⁾、細谷弓子¹⁾、縄田 寛^{2,3)}、木下 修²⁾、
小野 稔²⁾、小室一成¹⁾

日本での心臓移植の件数も徐々に増え、移植後の合併症に直面する機会が徐々に増えてきている。移植後の合併症において移植後冠動脈病変、感染症とならんで重要なものが悪性腫瘍の発生である。本研究では当施設において心臓移植後の経過をみている患者について悪性腫瘍の新規発症の検討を行った。対象は当院で移

植した 104 例及び当院外で移植した 9 例のうち、移植後一年以上経過している 80 例を対象とした。移植時の平均年齢は 39.3 ± 14.3 歳。移植後平均経過日数は 1618 ± 1305 日であった。このうち診断された悪性腫瘍は 8 例あり、リンパ増殖性疾患 (PTLD) 4 例、固形癌 3 例、皮膚癌 1 例の内訳であった。固形癌 3 例のうち 2 例は 2 年以内に死亡、1 例は外科手術後 2 年再発はない。次に PTLD と他の悪性腫瘍の特徴の違いについて分析した。移植年齢は 33.5 ± 17.3 歳 (PTLD) / 54.9 ± 7.4 歳 (その他)。悪性腫瘍の発生した年齢は 34.8 ± 18.2 歳 (PTLD) / 59.7 ± 7.6 歳 (その他)。悪性腫瘍の発生した心臓移植後経過日数は 1.25 ± 0.88 年 (PTLD) / 4.75 ± 2.06 年 (その他) と PTLD とその他の腫瘍の間に大きな差を認めた。また PTLD 4 例のうち 3 例においては術前の EB ウイルスの抗体は陰性であった。検討症例 80 例のうちカルシニューリン阻害薬としてシクロスポリン 34 例、タクロリムス 46 例を使用しているが、特に PTLD 及びその他の悪性腫瘍含めてこれらの薬剤の差は認めなかった。悪性腫瘍の発生は心臓移植後患者の予後を左右する大きな因子であり、今後その傾向分析及び早期発見、予防について検討していく必要がある。

●一般演題 2

1. 大動脈炎症候群による急性冠症候群後の虚血性心筋症に対して心臓移植を施行した一例

埼玉医科大学国際医療センター心臓血管外科¹⁾、同病理診断科²⁾

○徳永千穂¹⁾、井口篤志¹⁾、藤野 節²⁾、金行大介¹⁾、泉田博彬¹⁾、高澤晃利¹⁾、林 潤¹⁾、栃井将人¹⁾、吉武明弘¹⁾、朝倉利久¹⁾、中嶋博之¹⁾

【症例】10 歳代女性。

【現病歴】突然の胸痛を訴え CPA、Vf となり救急搬送された。PCPS 補助下に CAG 施行したところ LMT に 99% 狭窄を認め、ACS による Vf storm と診断された。緊急 PCI 施行し、LMT にステントを留置した。薬物治療により PCPS から離脱したが、EF20% と虚血性心筋症を併発した。ACS 発症の責任病変は LMT 入口部に限局し、その他の冠動脈内にプラークを認めなかった。心臓 CT でバルサルバ洞から ST junction 頭側 1cm に限局した大動脈壁肥厚と造影効果を認め、大動脈炎

の可能性が示唆されたが、PET-CT で活動性炎症所見は指摘できなかった。内科的治療を継続したが、虚血性心筋症に対する心不全のコントロールが困難となり、心原性ショック状態となったため IABP 挿入ののち、2014 年 10 月 3 日体外設置型 LVAD 装着術を施行した。術中採取した大動脈壁の病理組織診断で大動脈炎を示唆する所見は認めなかった。心臓移植申請を行い、適応承認ののち Jervik2000 植え込み術を施行した。以後経過は安定しており 2018 年 1 月心臓移植に到達した。摘出自己心の病理所見で、大動脈断端手前で収束する大動脈内膜繊維性肥厚と中膜弾性版の脱落を認め、限局性大動脈炎症候群の診断となった。現在移植後の免疫抑制療法としてプレドニン、タクロリムスおよび MMF の標準 3 剤併用療法を行い、治療を必要とする拒絶反応もなく外来で経過観察中である。炎症所見は陰性化を維持し、大動脈炎再燃所見も認めていない。

【考察】

大動脈炎症候群に由来した若年発症虚血性心筋症に対する心臓移植は稀であり、長期的な成績については明らかではない。心臓移植の相対的除外条件である膠原病などの全身性疾患の診断に合致しないと判断し移植申請をおこなったが、大動脈炎の再燃および合併症出現について、今後も慎重な経過観察が必要と考えられる。

2. 同所性心移植の周術期に反復した縦隔炎の 1 例 東京大学医学部附属病院心臓外科¹⁾、東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学講座²⁾

○小前兵衛¹⁾、井上堯文¹⁾、星野康弘¹⁾、安藤政彦¹⁾、峯岸祥人¹⁾、嶋田正吾¹⁾、木下 修¹⁾、山内治雄¹⁾、縄田 寛^{1,2)}、小野 稔¹⁾

57 歳時に急性心筋梗塞を発症し、他施設で Nipro VAD 装着。心臓移植登録後に Jarvik 2000 へ conversion された。その際に心尖部膿瘍あり、omentopexy も施行された。60 歳時に donor call あり、当院で同所性心移植を施行した。(移植待機日数 882 日、VAD 装着期間 180+883 日)

心臓移植 1 か月前から前医で Staphylococcus capitis による縦隔炎に対して加療が行われており軽快傾向であった。

心臓移植後、術前のドライライン周囲から検出されて

いた *Klebsiella ozaenae* による縦隔炎を発症。開胸・縦隔洗浄を行い、持続陰圧吸引療法 (NPWT) を施行したが、心移植後 24 日に前回手術での omentopexy の際にできた横隔膜欠損部に接していた横行結腸が穿孔し、縦隔内が消化液により汚染されたため、緊急で横行結腸切除 + 人工肛門造設術を施行した。

縦隔内を洗浄し、細菌培養が陰性化したため心移植後 43 日に閉胸・閉創した。閉胸後、心嚢ドレーン排液より *Klebsiella pneumoniae* が検出されたため、心移植後 67 日に縦隔洗浄を行い閉胸した。その後 2 カ月ほど炎症所見の増悪なく、感染が制御できたと考えていたが *Klebsiella pneumoniae* による縦隔膿瘍が再燃。心移植後 133 日縦隔洗浄を行い、その後は縦隔の感染はコントロールできた。しかし、心移植後 247 日多剤耐性緑膿菌による誤嚥性肺炎を発症し、その後敗血症性ショックに陥り、心移植後 260 日に死亡した。

病理解剖の所見では活動性の縦隔炎は認められなかった。

同所性心移植後は免疫抑制剤の使用が必須であるなど、感染に対するリスクは高い。本症例は、反復する縦隔炎に難渋したが結果的にコントロールし得た。治療経過につき報告する。

3. Berlin Heart EXCOR[®] による BiVAD の使用経験 国立循環器病研究センター移植医療部¹⁾、同 小児循環器科²⁾、同 小児心臓外科³⁾

○戸田紘一¹⁾、坂口平馬²⁾、豊島由佳²⁾、帆足孝也³⁾、市川 肇³⁾、黒寄健一²⁾、白石 公²⁾、福高教偉¹⁾

【緒言】小児重症心不全に対する Berlin Heart EXCOR[®] (以下、EXCOR) は 2015 年に保険償還され、BTT としての役割を果たしてきている。今回我々は国内初となる EXCOR による BiVAD 装着症例を経験したので報告する。

【症例】原疾患は左室緻密化障害による拡張型心筋症。在胎 30 週に前医での胎児超音波検査で、心拡大、心収縮力低下、僧帽弁閉鎖不全、三尖弁閉鎖不全、腹水貯留を認めた。胎児水腫の進行を認め、在胎 32 週に腹式帝王切開術を行い体重 2390g で出生した。出生直後より人工呼吸管理、強心薬の治療を開始し約 5 か月間に渡って内科的管理を継続したが、強心薬の減量が困難な状態となり当院に搬送された。EXCOR 装着前の体重は 3.5kg で肺血管抵抗は 1.38wood/m² であった。

EXCOR 装着術の術中に心室中隔血腫を生じ、両心室ともに収縮・拡張が制限される状態となり右心補助も必要となった。左心は EXCOR、右心は ECMO で補助し ICU に入室した。術後 5 日目に大動脈造影を行い冠動脈に異常は認めず、術後 17 日目に血腫除去術を実施した。術後 1 か月時に RVAD を EXCOR に exchange し、EXCOR による BiVAD 管理が開始となった。経過中にドライライン感染を認めたが創部処置及び抗菌薬治療で改善した。ポンプ内血栓に対するポンプ交換をそれぞれ 1 回ずつ行った。LVAD・RVAD の調整は体重増加率や filling、超音波所見などで行っている。現在体重 7kg、BiVAD 装着して 10 か月が経過した。

【考察】胎児期に診断された左室緻密化障害は重症例が多い。また、BiVAD は LVAD に比べ死亡率や出血、脳血管障害、感染などのリスクが高く、左右の心室補助のバランスに留意した管理が必要となり、より繊細な管理が必要となる。

4. 植込型補助人工心臓患者の体重増加が心臓移植時に及ぼす影響について

国立循環器病研究センター移植医療部¹⁾、同 心臓外科²⁾

○望月宏樹¹⁾、岩崎慶一郎¹⁾、木村祐樹¹⁾、戸田紘一¹⁾、熊井優人¹⁾、黒田健輔¹⁾、中島誠子¹⁾、渡邊琢也¹⁾、瀬口 理¹⁾、築瀬正伸¹⁾、藤田知之²⁾、小林順二郎²⁾、福高教偉¹⁾

【背景】植込型補助人工心臓 (VAD) の普及により心臓移植への到達率は増加したが、VAD の循環補助により全身状態が改善し、移植待機中に体重が増加する患者も多い (当院では心臓移植時の BMI は植込型 VAD の方が体外設置型 VAD より有意に高値であった (中央値: 22.2 kg/m² vs 20.6 kg/m²; p=0.005))。本研究では植込型 VAD 患者の体重増加が心臓移植時の候補順位、周術期に与える影響について検討を行った。

【方法】1999 年 5 月から 2018 年 4 月に当院にて 18 歳以上で心臓移植を行った 105 名のうち、植込型 VAD から心臓移植に至った 50 例を対象とし、BMI を <19、19-22、>22 kg/m² の 3 群に分けて検討を行った (G<19、G 19-22、G>22)。

【結果】心臓移植までの待機期間は平均で 1399 ± 849 日であり、移植時の BMI は VAD 装着時より有意に高値

であった (中央値: 22.2 kg/m² vs 20.2 kg/m²; p<0.001)。ドナーの選択を体格差、性差を考慮して行うため、移植時の候補順位は G<19 群が他の 2 群より低く (G<19: 3.0 位、G 19-22: 1.0 位、G>22: 2.0 位; p=0.54)、待機期間は短い傾向にあった (G<19: 1070 ± 370 日、G 19-22: 1214 ± 349 日、G>22: 1727 ± 1188 日; p=0.1)。ICU 滞在日数において 3 群間で有意差を認めなかったが (中央値: G<19: 4.0 日、G 19-22: 3.0 日、G>22: 4.0 日; p=0.95)、Primary Graft Dysfunction は G>22 群で有意に多かった (G<19: 0%、G 19-22: 0%、G>22: 28.6%; p=0.03)。

【結論】植込型 VAD 装着にて長期心臓移植待機を行う本邦において待機中の体重管理は心臓移植の候補選択および周術期管理において重要であると考えられる。

5. 左心補助人工心臓装着後に難治性小腸出血を来しマージナルドナー心による早期心臓移植術を施行した一例

大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学

○中江昌郎、吉岡大輔、宮川 繁、吉川泰司、
秦 広樹、甲斐沼尚、河村拓史、河村 愛、
吉田昇平、中村優貴、戸田宏一、澤 芳樹

【緒言】

移植待機期間が極めて長いわが国では重篤な左室補助人工心臓 (LVAD) 関連合併症を繰り返す患者に対するマージナルドナー心による心臓移植は患者救命のためにも重要な治療戦略である。今回我々は LVAD 装着後に難治性小腸出血を繰り返すレシピエントに対してマージナルドナー心を移植し致命的な合併症を回避し得た一例を経験したため報告する。

【症例】

48 歳女性。2013 年に心不全にて入院し拡張型心筋症と診断された。2015 年に心臓移植待機登録後の同年 8 月に LVAD (Jarvik2000) 装着術を施行した。装着後より重度貧血を伴う消化管出血を繰り返したため内視鏡検査を実施したところ、活動性出血は認めず小腸全体にびらんを認め、同部位からの oozing を認めた。根治的な止血治療は困難であり出血のたびに輸血に加え抗凝固療法を中止せざるを得なかった。2016 年 10 月にドナー年齢 60 歳代後半で軽度の左室収縮能低下および大動脈基部に石灰化を認めるドナー心の提供があった。繰り返す消化管出血による抗凝固療法の困難性お

よび頻回輸血による移植後拒絶リスクの上昇を考慮し、待機順位 69 位、移植待機 448 日で心臓移植を施行した (心虚血時間 232 分)。術後は消化管出血のイベントなく経過良好であった。

【まとめ】

LVAD 装着後の難治性小腸出血を有する心臓移植待機患者に対する早期の心臓移植を経験した。致命的な LVAD 合併症を起こしうる移植待機患者に対するマージナルドナー心による早期の心臓移植術は妥当な治療戦略であると考えられた。

6. 両心補助人工心臓を装着した移植待機患者に対してマージナルドナー心にて早期の心臓移植を実施した 2 例

大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学

○中村優貴、吉岡大輔、宮川 繁、吉川泰司、
秦 広樹、甲斐沼尚、河村拓史、河村 愛、
吉田昇平、戸田宏一、澤 芳樹

【緒言】

両心室補助人工心臓 (BiVAD) 装着患者の予後は LVAD 装着患者に比べて予後不良である。そのため BiVAD 患者に対して早期に心臓移植を実現することは患者救命のためにも重要である。今回我々は BiVAD 装着にて移植待機している患者に対してマージナルドナー心にて早期の心臓移植を施行し良好な経過を得た 2 例を報告する。

【症例 1】

41 歳男性。dHCM による重症心不全、腎不全状態で当院に紹介となり、体外式 LVAD 装着した。術後腎不全の改善なく透析を要するため、体外式 RVAD も装着した。BiVAD により透析離脱に成功したため、心臓移植登録となった。しかし移植待機期間中、RVAD から離脱することができずに ICU から退室できない状態が続いていた。ドナー年齢 60 歳代後半、高容量カテコラミンにて EF60% のドナー心であったが、待機順位 28 位、待機期間 190 日で心臓移植を施行した (心虚血時間 281 分)。

【症例 2】

16 歳女性。劇症型心筋炎を発症し体外式 BiVAD で経過を見たものの、両心機能はほぼ廃絶した状態であった。心臓移植登録後も RVAD は離脱困難であり、ベッド上から動けずリハビリなどが実施できない状態での

待機であった。ドナー 50 歳代後半で EF47%、タコツボ型心筋症を発症し心尖部に血栓と中等度 TR を認めるドナー心の提供があったが、待機順位 26 位、移植待機 119 日で心臓移植を施行した。

【まとめ】

BiVAD 装着後患者に対してマージナルドナー心による早期の心臓移植を経験した。RVAD 離脱困難な移植待機患者は長期待機が困難であるため出来るだけ早期の移植実現が重要であると考えられた。

7. 心移植・VAD 治療における Advance Care Planning 実践の検討

北海道大学病院看護部医科外来ナースセンター¹⁾、同精神科神経科²⁾、同 循環器内科³⁾、同 先進急性期医療センター⁴⁾、同 循環器呼吸器外科⁵⁾

○加藤美香¹⁾、楢引勝年¹⁾、山本真由美¹⁾、
中野政子¹⁾、成田 尚²⁾、福島 新³⁾、加藤裕貴⁴⁾、
大岡智学⁵⁾、安齊俊久³⁾、松居喜郎⁵⁾

【背景と目的】

A 病院では、レシピエント移植コーディネーター（以下 RTC）が、心移植・VAD 治療の意思決定支援を行っている。2016 年 2 月～2018 年 5 月の間に意思決定支援を行った患者は 22 名で、うち 15 名が移植・VAD 治療を希望、4 名は希望せず、2 名は意思決定へ至らず死亡もしくは移植適応外、1 名は保留であった。RTC はこれまで、治療を希望し VAD を装着した患者と関わるなかで、合併症発生時や期待していた回復が得られなかった際に、後悔の念を表出する例を幾度か経験した。本邦では、VAD 装着後に患者の意向で停止・抜去することは出来ず、VAD 装着は不可逆的な要素を含む決断であることから、Advance Care Planning（以下 ACP）を系統立てて実践していくことが重要であると考え、実践へ向けた取り組みを進めたため、報告する。

【検討内容】

Ahluwaria SC ら、Zara C らの先行研究をもとに、患者が心移植・VAD 治療に対する考えを整理することや支援者と共有するためのツールとして質問紙を作成した。質問内容の評価や具体的な活用方法については、多職種にて構成される A 病院の心移植・VAD チーム全体で検討した。質問紙の導入は、患者の身体状況を考慮し医学的緊急度 Status2 での移植登録検討患者か

ら開始し、Status1 での登録検討患者に対しては同様の事項を、面談を通して患者と検討し支援者と共有する機会を作ることとした。

【結語と課題】

この取り組みは、実践を経ることで、実践方法や質問紙の内容については再評価していく必要がある。また、現状では、RTC による ACP 実践は心移植・VAD 治療を検討する時点から開始しているが、患者の状態によっては、自身の人生における価値を見つめどのように生きるかを冷静に検討することが難しい状況に在ることもある。今後は、循環器内科や緩和ケアチーム、精神科、当該病棟・外来とも連携し、開始のタイミングや窓口についても検討していく必要がある。