

海外渡航心臓移植の実態に関する調査研究

Assessment of Japanese Patients Receiving Heart Transplants Overseas

八田 光弘  
 小柳 仁  
 松田 暉\*<sup>1</sup>  
 藺 潤\*<sup>2</sup>  
 赤阪 隆史\*<sup>2</sup>  
 田中 健\*<sup>3</sup>  
 布田 伸一\*<sup>4</sup>  
 里見 元義\*<sup>5</sup>  
 小池 一行\*<sup>6</sup>  
 宮本 直政\*<sup>6</sup>  
 尾本 良三\*<sup>6</sup>

Mitsuhiro HACHIDA, MD  
 Hitoshi KOYANAGI, MD, FJCC  
 Hiraku MATSUDA, MD, FJCC\*<sup>1</sup>  
 Jun SONO, MD\*<sup>2</sup>  
 Takashi AKASAKA, MD\*<sup>2</sup>  
 Ken TANAKA, MD\*<sup>3</sup>  
 Shinichi NUNODA, MD\*<sup>4</sup>  
 Gengi SATOMI, MD, FJCC\*<sup>5</sup>  
 Kazuyuki KOIKE, MD\*<sup>6</sup>  
 Naomasa MIYAMOTO, MD\*<sup>6</sup>  
 Ryozo OMOTO, MD, FJCC\*<sup>6</sup>

Abstract

No heart transplants have been performed in Japan due to various obstacles since the only operation performed in 1968. Since 1981, a number of patients requiring heart transplants have been accepted by foreign transplantation centers in England, the U.S.A., and Germany. This report describes an investigation of the postoperative course of these Japanese heart transplant patients and discusses the problems regarding transplantation in Japan.

Of the 21 transplant patients, the diagnosis was dilated cardiomyopathy in 17, restrictive cardiomyopathy in 1, hypertrophic cardiomyopathy in 2, and congenital muscle dystrophy in 1. All patients survived surgery but three died in the long-term period. The causes of death were acute rejection (after 3 months), chronic rejection (after 50 months) and infection (after 30 months). The actuarial survival curve of these patients was 95.0% for one-year survival and 86.4% for three-year survival. The postoperative functional class was NYHA classification I in all patients (100%). Ninety-three percent of patients returned to work. Immunosuppressive therapies included triple drug therapy in 14 patients (66.7%), double drug therapy in 4 (19.0%), ciclosporin alone in 2 (9.5%) and FK506 in 2 (5.0%). The incidence of acute rejection was 1.56 episodes per patient per year within 3 months and 2.9 episodes per patient per year within 1 year.

The postoperative courses of Japanese patients who underwent heart transplantation at foreign transplantation centers were satisfactory. These results will encourage heart transplantation in Japan.

Key Words

transplantation (cardiac), immune system (rejection, immunosuppressive agents)

東京女子医科大学附属心臓血圧研究所 循環器外科: 〒162 東京都新宿区河田町 8-1; \*<sup>1</sup>大阪大学 第一外科; \*<sup>2</sup>神戸市立中央市民病院 心臓血管外科, 循環器センター内科; \*<sup>3</sup>心臓血管研究所附属病院; \*<sup>4</sup>国立甲府病院 内科; \*<sup>5</sup>長野県立こども病院 小児科; \*<sup>6</sup>埼玉医科大学 第一外科

Department of Cardiovascular Surgery, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical College, Tokyo; \*<sup>1</sup>The First Department of Surgery, Osaka University School of Medicine, Osaka; \*<sup>2</sup>Departments of Cardiovascular Surgery and Cardiology, Kobe General Hospital, Kobe; \*<sup>3</sup>The Cardiovascular Institute, Tokyo; \*<sup>4</sup>Department of Internal Medicine, National Kofu Hospital, Kofu; \*<sup>5</sup>Department of Pediatrics, Nagano Prefectural Pediatric Hospital, Nagano; \*<sup>6</sup>The First Department of Surgery, Saitama Medical School, Saitama

Address for reprints: HACHIDA M, MD, Department of Cardiovascular Surgery, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical College, Kawada-cho 8-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162

Manuscript received November 6, 1995; accepted November 13, 1995

## はじめに

わが国では脳死問題に統一的な見解が得られないために、心臓移植治療法を選択する余地なく死亡する末期心不全患者が年々増加している<sup>1)</sup>。これに対し、生活の質の向上と延命のために、心臓移植を希望する患者は後を絶たない。わが国の現状では、これらの末期心不全患者を救命する方法として、空路搬送が可能である患者は海外の移植施設に移植を依頼することが、患者生存のうえで最も確率の高い選択ではなからうかと思われる。

今回われわれは、移植後帰国した心臓移植後患者の術後経過を調査し、心臓移植の治療効果と渡航心臓移植の現状について検討したので報告する。

## 対 象

1984年5月-1994年5月に海外において心臓移植を受けた患者21例を対象とした(**Table 1**)。術前診断は、拡張型心筋症17例、拘束型心筋症1例、肥大型心筋症2例、筋ジストロフィー1例であった。術前 New York Heart Association (NYHA) 機能分類は全例IV度であった。心臓移植を施行した国は英国7例、米国13例、ドイツ1例、移植時年齢は1歳以下2例、2歳以上15歳以下6例、16歳以上50歳以下13例で、平均年齢は23±16.1歳であった。うち2例では術前の血行動態の維持が困難であったため、左心人工心臓の装着を必要とした。心臓移植の適応に関しては、原則として各施設の医学的判断によるところが大きい<sup>2)</sup>が、共通点として、1) 不可逆性の末期心不全を呈する心筋症、2) NYHA 機能分類IV度、3)  $\beta$ 遮断薬またはACE阻害薬の効果がない、4) 心不全で複数回の入院歴がある、5) 比較的年齢が若い(50歳以下)、6) 家族の支援が期待できるなどが挙げられた。

## 結 果

### 1. 生存率

手術死亡はなく、遠隔死3例を認めた。死因は急性拒絶反応1例(術後3ヵ月)、慢性拒絶反応1例(術後50ヵ月)、感染症1例(術後30ヵ月)であった。術後3ヵ月で急性拒絶反応によって死亡した症例は、術前麻酔時の急激な血圧低下を示し術後重度脳障害を呈していた。実測生存率は1年生存率95.0%、3年生存率

86.4%、5年生存率74.0%であった(**Fig. 1**)。また年齢別にみると、16歳以上の症例では、1年生存率100%、3年生存率83.3%であり、15歳以下の小児例については、1年および3年生存率85.7%であった。各年齢群での有意差は認められなかった。

### 2. 術後免疫抑制療法

Ciclosporin, azathioprine (Imuran<sup>®</sup>), predonine を中心とした3剤併用療法が14例、うち5例ではOKT3による予防的投与が術後2週間行われていた。2剤併用療法はciclosporin, predonine を主体とし、4例について行われていた。また、2例ではciclosporin 単独投与、1例についてはtacrolimus hydrate (FK506), predonine, azathioprine を中心とした3剤併用療法が行われていた(**Table 2**)。

### 3. 術後急性拒絶反応

術後急性拒絶反応は心内膜生検による拒絶反応の診断に従って、国際心臓移植学会(International Society for Heart Transplantation: ISHT)分類で行った。ISHT分類2度以上の急性拒絶反応の発生頻度(/pt/yr)は術後3ヵ月以内1.56であり、術後3-6ヵ月0.25、術後6-12ヵ月0.20、1年以上0.15であった。

各免疫抑制療法間における拒絶反応発生頻度に有意な差は認められなかった。術後急性拒絶反応寛解率は97.9%であった(**Fig. 2**)。

### 4. 術後遠隔期合併症

平均術後観察期間は20.82ヵ月であり、これらの術後合併症を主として免疫抑制剤の副作用によると思われるものと移植後考慮すべき合併症と考えるものに分けて検討した。免疫抑制剤の副作用に関連した合併症としては、高血圧4例(19.0%)、高脂血症7例(33.3%)、高血糖1例(4.7%)であった。腎機能障害を認めた症例はなかった。心臓移植手術に関連した合併症は、サイトメガロウイルス感染症1例(4.7%)、冠動脈狭窄症1例(4.7%)であった。

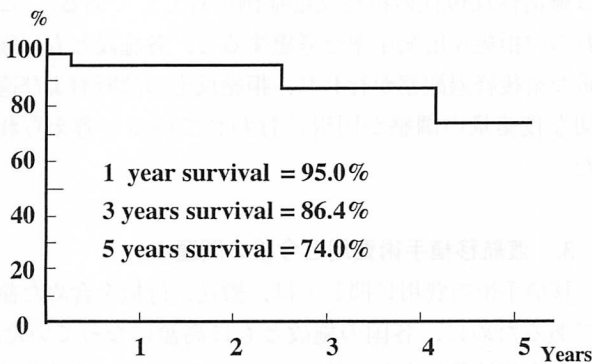
### 5. 費 用

渡航移植に要した費用は、待機期間、拒絶反応の発生頻度によって症例ごとに異なる。移植前に左心補助装置を装着した症例では、70,000 USドル(以下同じ)と

**Table 1** Details of patients receiving heart transplants overseas

	Age(yrs)	Sex	Hospitals	Transplantation Hospitals	Transplantation date	Results
1	41	M	Sakakibara Hosp.	Stanford Univ.	'84. 5. 5	Dead*1
2	6	F	Kanagawa Child. Hosp.	Harefield Hosp.	'88. 10. 4	Alive
3	43	F	Kobe General Hosp.	Harefield Hosp.	'89. 10. 31	Alive
4	40	M	Heart and Vessel Inst.	Harefield Hosp.	'90. 5. 31	Alive
5	11	M	Kanagawa Child. Hosp.	Harefield Hosp.	'90. 7. 20	Alive
6	17	M	Narita Red Cross Hosp.	Harefield Hosp.	'90. 8. 13	Alive
7	39	F	Takeda Hosp.	Harefield Hosp.	'90. 11. 11	Dead*2
8	13	M	South Tohoku Hosp.	Harefield Hosp.	'91. 1. 15	Alive
9	7	F	National Kofu Hosp.	Utah Univ.	'91. 7. 25	Alive
10	1	M	National Kofu Hosp.	Utah Univ.	'92. 7. 24	Alive
11	18	M	Osaka Univ.	Texas Heart Inst.	'92. 12. 22	Alive*3
12	48	M	The Heart Inst. of Japan	UCLA	'93. 3. 3	Alive
13	23	M	The Heart Inst. of Japan	UCLA	'93. 7. 27	Alive
14	32	M	National Kofu Hosp.	Utah Univ.	'93. 8. 1	Alive
15	8	F	Saitama Medical School	Bad Oeynhausen	'94. 3. 19	Alive
16	10	F	National Kofu Hosp.	Utah Univ.	'94. 6. 5	Alive
17	1	M	Nagano Child. Hosp.	UCLA	'94. 8. 8	Dead*4
18	36	M	National Kofu Hosp.	Utah Univ.	'94. 8. 15	Alive
19	43	M	Kobe General Hosp.	Sharp Memorial Hosp.	'94. 11. 10	Alive*5
20	17	F	Sakakibara Hosp.	UCLA	'95. 2. 24	Alive
21	24	M	The Heart Inst. of Japan	UCLA	'95. 5. 5	Alive

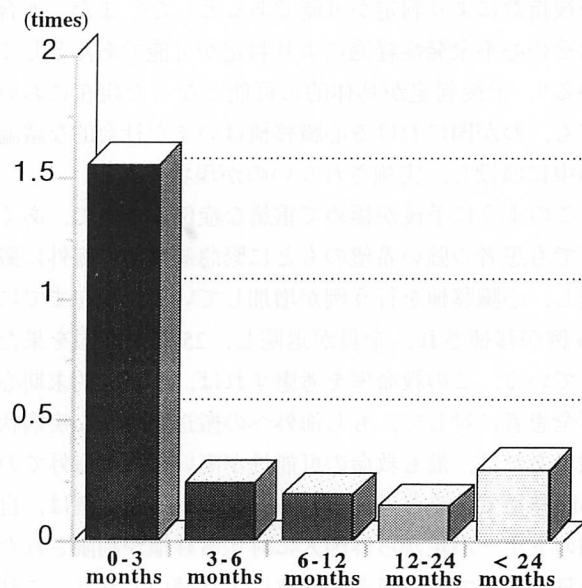
\*1'86. 11 : infection, \*2'95. 1. 1 : rejection, \*3Left ventricular assist system, \*4'94. 11 : rejection, \*5'94. 8. 23 : left ventricular assist system. Hosp.=hospital; Univ.=university; Inst.=institute; UCLA=University of California at Los Angeles.



**Fig. 1** Actuarial survival curve after transplantation

**Table 2** Immunosuppressive protocols

Therapy	Cases
Triple drug therapy (ciclosporin, azathioprine, predonine)	14
Double drug therapy (ciclosporin, predonine)	4
Ciclosporin	2
Tacrolimus hydrate (FK506) (FK506, azathioprine, predonine)	1
Prophylactic use of OKT3	5



**Fig. 2** Incidence of acute rejection after transplantation

55,000 ドルであり、搬送に要した費用も含めて高額であった。この2例を除いた海外での平均移植費用は、英国では151,500±78,780ドル(7例)、米国では258,500±152,500ドル(13例)、ドイツでは25,000ドルであった。12例は寄付などにより渡航費用を捻出しており、9例は自己資金による渡航であった。

## 6. 現在の生活内容

成人移植患者7例を対象としてその生活内容 (quality of life: QOL) を調査した。就職状況は全例が就労しており、NYHA 機能分類はI度に復していた。移植後は全例1ヵ月以内に退院し、その後拒絶反応の発生と術後リハビリテーションにより職場復帰の時期が異なるものの、最長7ヵ月以内には全例で職場復帰が可能であった。現在生存例では全例がNYHA 機能分類I度の生活を送っている。

## 考 察

特発性拡張型心筋症は慢性かつ進行性であり、内科的治療に抵抗性の心不全を伴う場合、その予後は極めて不良である。この予後の判定に関して小笠原らは、予後指数により判定が可能であるとした<sup>2)</sup>。また、河合はその心不全発症経過により判定が可能であるとしている<sup>3)</sup>。予後判定が具体的に可能となった現在においても、わが国における心臓移植はまだまだ社会的な議論の中に埋没し、実施されないのが現状である。

このように予後が極めて重篤な症例について、あくまでも患者の強い希望のもとに緊急避難的に海外に搬送し、心臓移植を行う例が増加している。現在までに26例が移植され、全員が退院し、25例が帰国を果たしている。この救命率を考慮すれば、不可逆の末期心不全患者に対して、もし海外への搬送が可能な疾病状態であれば、最も救命の可能性が高い選択は海外での心臓移植であると考えられる。このような症例は、自国のドナー不足から外国人に対する移植が制限された今日においても、患者の熱意により続いており、これを希望する患者は増加している。今回われわれは、術後経過を観察している複数施設において術後経過の集計を行い、渡航移植術後経過の現状について検討する機会を得たので報告した。

## 1. 移植後生存率と生活内容

心臓移植後の平均生存率は、国際心臓移植学会 (ISHT) の統計から、1年生存率82%、5年生存率70%とされている<sup>4)</sup>。今回われわれが検討した渡航移植症例の術後成績は1年生存率95%を示し、極めて良好である。これは各施設における移植後管理の水準が高く、患者自身への移植後の説明や教育が十分になされていることを示唆している。

術後の生活 (QOL) については、成人患者7例はすべて術後職場復帰を果たしており、術後 QOL は著明に改善していると考えられた。

## 2. 免疫抑制療法

免疫抑制療法は各移植施設が施行している方法を日本の施設でも踏襲しているのが現状であり、統一されてはいない。しかしながら、ISHT 分類II度以上の急性拒絶反応の発生頻度 (/pt/yr) は術後3ヵ月以内1.56であり、術後3-6ヵ月0.25、術後6-12ヵ月0.20、1年以上0.15であり、カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) の1.3/pt/yrと比較して<sup>5)</sup>、遜色のない結果であった。FK506が使用されたのは1例であり、これは難治性反復性の拒絶反応症例に対してである<sup>6)</sup>。これらの拒絶反応発生率を考慮すると、各施設ともに厳重な術後経過観察が行われ、拒絶反応の診断および適切な投薬量の調整が円滑に行われていると考えられた。

## 3. 渡航移植手術費用と今後の問題点

移植手術の費用に関しては、搬送、待機を含めた額であるために、各国の施設ともに高額になっていた。日本胸部外科学会が試算したわが国における移植費用は、手術費用も含めた移植初年度の合計が9,283,000円となっており、わが国での心臓移植の再開が患者の経済的、精神的負担を軽減することは言を待たない<sup>7)</sup>。とくに左心補助心臓を装着した症例<sup>8)</sup>では、明らかに個人が負担できる金額を超えており、渡航移植の問題点として、このような高額な費用が用意できる患者にのみ許されている点で、国民全体の中での不公平感が見出されるのは否めない。

また、近年、全世界的な臓器不足であり、自国の患者も移植を受けられない現状で、すでに英国をはじめヨーロッパ諸国では国外からの移植患者の受け入れは

停止状態にある。このような現状で日本からの患者を受け入れてくれる外国施設は少なく、また、このような移植に関連した国際間の摩擦が、今後大きく問題視されることは間違いのない事実である。

一方、われわれ医師の立場からは患者の志に直面し、移植医療を懇請する患者に対して、それを否定することができないのも事実である。したがって国民的

コンセンサスが必要といわれて久しい脳死と臓器移植の問題について、関連学会および政府は、心臓移植を末期心不全に対する一治療手段として、今後の心臓移植医療の方針を明確にする義務があると考え<sup>9,10)</sup>。今後も問題を放置している限り、さらにこのような課題は大きくなるだろうと思われた。

### 要 約

1984年5月-1994年5月に海外で心臓移植を受けた日本人患者は21例にのぼり、国内医療機関で術後経過観察が行われている。今回われわれはこれらの移植後経過についての現況を調査し、わが国における心臓移植医療の現状を考察し報告した。

術前診断は、拡張型心筋症17例、拘束型心筋症1例、肥大型心筋症2例、筋ジストロフィー1例であった。術後生存率は、1年生存率95.0%、3年生存率86.4%、5年生存率74.0%と良好であり、遠隔期死亡の原因は急性拒絶反応1例、慢性拒絶反応1例、感染症1例であった。術後免疫抑制剤は、3剤併用療法14例、2剤併用療法4例、ciclosporin単独2例、tacrolimus hydrate (FK506)併用1例であった。

術後のNYHA機能分類は全例I度で、良好な術後社会復帰を示しており、末期心不全患者に対する心臓移植手術の臨床経過は極めて満足するものであった。

*J Cardiol* 1996; 27: 15-19

### 文 献

- 1) Lock M, Honde C: Reaching consensus about death: Heart transplantation and cultural identity in Japan. *in* Social Science Perspectives on Medical Ethics (ed by Weisz G). Kluwer, New York, 1990; pp 99-119
- 2) 小笠原定雅, 関口守衛: 拡張型心筋症の予後. *総合臨床* 1987; **36**: 1625
- 3) 河合裕子: 拡張型心筋症心不全に対する心臓移植について: 適応の時期および医学的社会的要因の検討. *東女医大誌* 1992; **62**: 945-954
- 4) Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, Keck B, Daily P: The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twelfth official report. *J Heart Lung Transplant* 1995; **14**: 805-815
- 5) Hachida M, Laks H, Koyanagi H: Quality of life after heart transplantation: UCLA experience. *Jpn J Transplant* 1992; **28**: 34-37 (in Japanese)
- 6) Hachida M, Nonoyama M, Hanayama N, Hoshi H, Bonkohara Y, Koyanagi H: The rescue effect of FK506 in refractory rejection after cardiac transplantation. *J Jpn Assn Thorac Surg* 1994; **42**: 1972-1976 (in Japanese)
- 7) 日本胸部外科学会臓器移植問題特別委員会報告書(委員長 藤田 毅), 心臓移植に関する技術評価を勧告. 1989
- 8) Matsukawa R, Matsuda H, Kaneko M, Miyamoto Y, Masai T, Nakatani T, Sasaki E, Frazier OH: Overseas transport of a patient with an extracorporeal left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 1995; **59**: 522-523
- 9) Manninen D, Evans RW: Public attitudes and behavior regarding organ donation. *JAMA* 1985; **253**: 3111-3115
- 10) Nudeshima J: Obstacles to brain death and organ transplantation in Japan. *Lancet* 1991; **338**: 1063-1064