

拡張型心筋症に対する新規診断法と治療法の 開発に向けた探索的研究



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 助教 福 五 月

【研究の背景】

拡張型心筋症は、あらゆる年齢に起こりうる原因不明の心疾患であり、進行性に心不全を呈し最終的には死に至る難治性疾患です。これに対する治療として心臓移植が最も有効であることが示されてきましたが、罹患患者数に比べて提供ドナー数が圧倒的に少ないのが現状であり、心臓移植のみでは本疾患を克服できないことは明確です。補助人工心臓も本疾患に対して有効であることが示されており、特に植込み型の人工心臓は技術革新が重ねられ、健常人とほぼ同等の日常生活を過ごすことができるまで進化してきました。しかしながら、現行の医療保険制度において、植込み型人工心臓を用いることができるのは心臓移植待機患者に限られており、罹患患者全てに適応される治療ではありません。著者が所属している施設においても、末期的拡張型心筋症の治療として、本邦の多施設に先駆けて心臓移植、補助人工心臓を積極的に行い、世界的にも認められる良い成績を挙げてきましたが、同時にドナー不足、感染、拒絶反応などこれら置換型治療の限界を痛感しています。

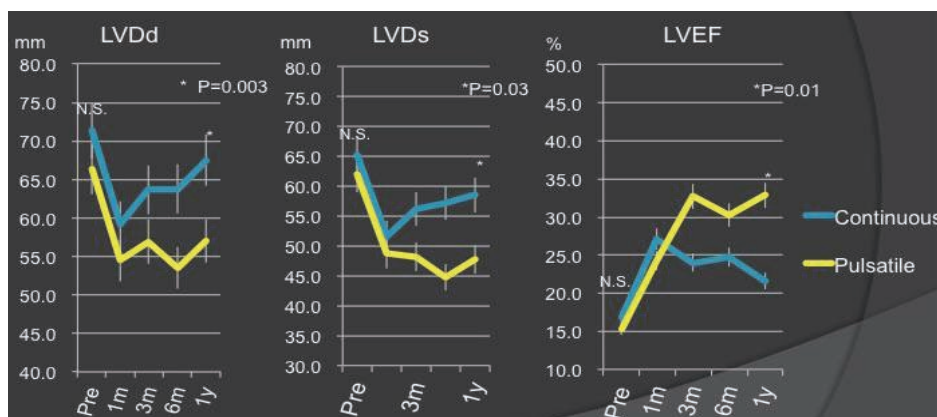
一方で当施設では、補助人工心臓装着中に自己治癒機転が効果的に働き、心機能が向上し人工心臓離脱に至り、ほぼ普通の日常生活に回復する症例にしばしば遭遇してきました。そして、この心機能の回復には心筋の間質の線維化や血管数が関与していることを示し、細胞移植に代表される再生型治療が線維化の軽減や血管数の増加といった自己治癒機転をより効果的に働かせることを、主に動物実験を通じて証明してきました。そこで本研究では、植込み型人工心臓を装着し、その後心臓移植に到達した拡張型心筋症症例の特に心筋間質における微小血管の数や形態などを検証することにより、植込み型人工心臓による心臓の負荷の軽減が、如何に自己治癒機転に影響を及ぼすかを検討しました。また、線維化や微小血管の構成を支配していると考えられているmicroRNAに着目し、人工心臓装着前後における変化を検討しました。

【結 果】

1. 植込み型人工心臓装着により末期的拡張型心筋症の心機能が向上する

末期的拡張型心筋症に対して、拍動型あるいは非拍動型の植込み型人工心臓を装着し心臓移植に到達した24症例の、人工心臓装着中の心機能を心臓超音波検査にて計測し、その変化を統計学的に解析したところ、程度の差はあるものの拍動型、非拍動型ともに、左心室駆出率の増加、左心室内腔の狭小化が認められました【図1】。

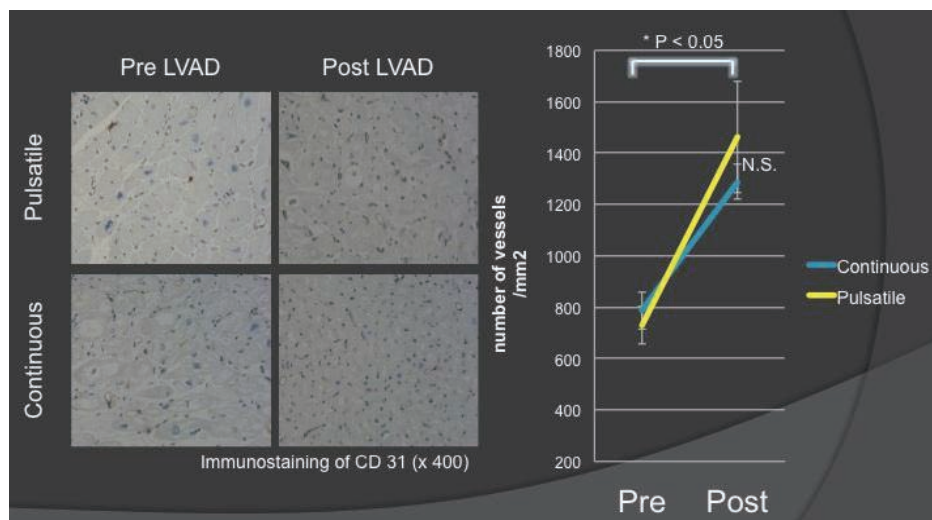
図1 LVDd; 左心室拡張期径、LVDs; 左心室収縮期径、LVEF; 左心室駆出率、Continuous; 非拍動型、Pulsatile; 拍動型、Pre; 人工心臓装着前、m; 月、y; 年



2. 植込み型人工心臓装着により心筋微小血管数が増加する

これらの症例の人工心臓装着時および心臓移植時の心筋を採取し、免疫染色後に顕微鏡検査を行い微小血管の数を測定したところ、人工心臓補助中に血管数が顕著に増加することがわかりました【図2】。すなわち、人工心臓を装着し心臓への負荷を減らすことにより、心臓を還流する血流が増加しこれが心機能向上をもたらすと考えられました。

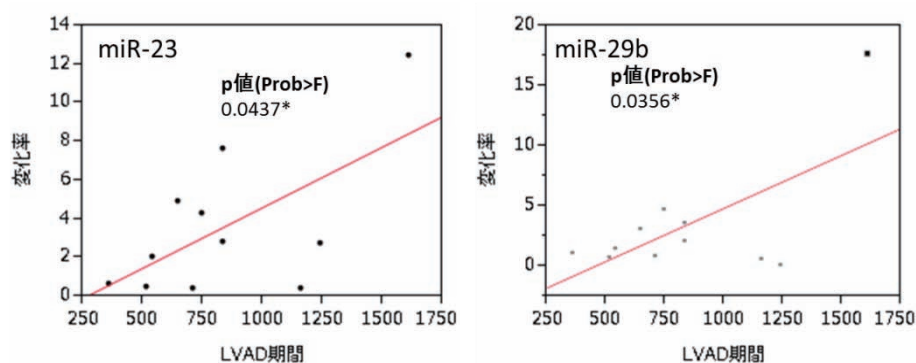
図2



3. 心機能向上とmicroRNA発現との間に相関が存在する

同様に人工心臓装着前後における、microRNAの発現をMicroArray法およびreal-time PCR法にて計測しその変化率と、人工心臓装着期間との関係を解析すると、miR-23p, miR-29bにおいて統計学的に有意な相関を示しました【図3】。

図3 LVAD; 左室補助人工心臓



【まとめ】

当施設における末期的拡張型心筋症に対する補助人工心臓装着中の心筋の変化を様々な手法を用いて検討したところ、補助人工心臓装着により心機能、血管数、microRNAなど様々な因子がダイナミックに変化することがわかりました。これらをより詳細に検討することにより、拡張型心筋症の自己治癒機転を解明し、それを元にした治療を開発することができると考えられました。