

心臓移植後の急性拒絶反応を 慢性炎症マーカーを用いて予測する

東京大学医学部附属病院重症心不全治療開発講座 特任助教
(現：シカゴ大学循環器内科リサーチフェロー) 今村 輝彦



はじめに

「心不全」は脳卒中や悪性腫瘍とともに死因のトップとして知られていて、しかもその数は年々増えています。心臓は血液を体全体に送るポンプの役割をしていて、このポンプが弱ってしまうと全身の臓器に異常が起こります。ポンプが弱る原因は様々で、よく知られている心臓の病気としては心筋梗塞や心臓の弁の異常などがありますが、これらの全ての心臓病は最終的には心臓のポンプ機能を弱らせて、心不全を引き起こします。個々の心臓病の克服だけでも難しいのに、全ての心臓病が行きつく先の心不全を克服するのはとても困難な事です。

最近の医療技術の発達には目を見張るものがあり、心不全の患者さんの寿命を延ばすような様々な薬が開発されています。心筋梗塞や心臓の弁の異常に対する手術の技術革新にもめざましいものがあります。

しかしながら、最終的に心臓のポンプ機能が著しく悪化した場合、様々な治療を行っても機能が回復しない状況に陥ります。これを「重症心不全」と呼びます。呼吸を補助する機械や心臓の収縮するタイミングの最適化を図るような機械など、様々な治療が試みられていますが、重症心不全は克服されていません。

唯一、この重症心不全に対する確立された治療法があります。それが「心臓移植」です。諸外国では日本と比べると遥かに多くの心臓移植を行っています。日本でも近年、確実にその件数は増えています(図1)。ただし、どの施設でも行える治療ではなく、私の所属する東京大学をはじめとしたいいくつかの認定を受けた施設でのみ行われています。治療成績も素晴らしく、10年たってもおよそ9割の患者さんが生存しています。これは諸外国と比べても圧倒的で、日本が世界に誇る治療法と言えます(図2)。

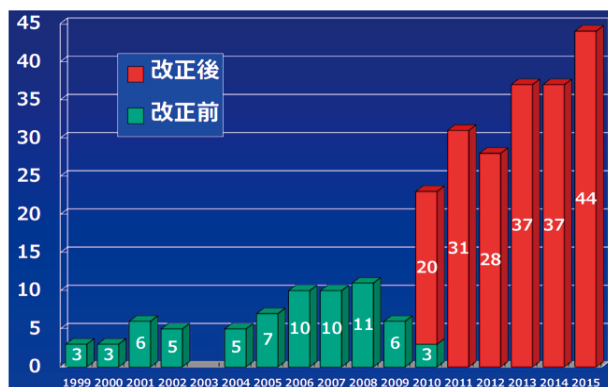


図1 日本における心臓移植術の年次係数
(心臓移植研究会 心臓移植レジストリより <http://www.jsht.jp/registry/japan/>)

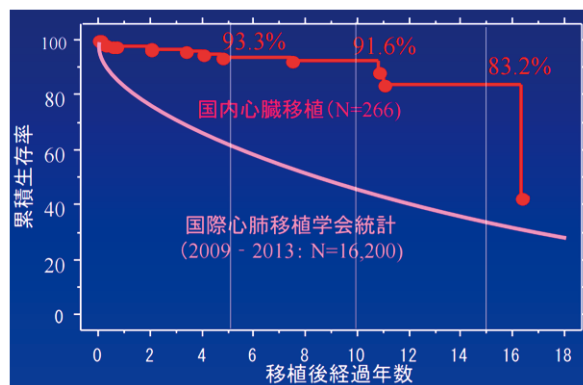


図2 諸外国と比較した日本の心臓移植後の生存率
(心臓移植研究会 心臓移植レジストリより <http://www.jsht.jp/registry/japan/>)

心臓移植は重症心不全を克服する完全な治療と言えるでしょうか?心臓移植を受けた患者さんにとって最も怖い合併症の一つに「拒絶反応」があります。他人の臓器を移植しているために、これを拒絶しようとする反応が起こり、せっかく移植した心臓が壊れてしまう事があります。これを予防するために免疫抑制剤を飲み続ける必要があるのですが、それでも時々拒絶反応は起こりえます。それをチェックするために、定期的に、それも頻繁に、血管の中に管を入れて心臓の筋肉を一部分採取し(これを心筋生検と呼びます)、拒絶の有無を確認する検査を行う必要があります。患者さんはある程度の苦痛や煩わしさから一生涯、逃れる事ができません。

私は、心臓移植を受けた患者さんのこのような苦痛を少しでも軽減するために、採血検査による炎症マーカーを測定することで拒絶反応の有無を予測する方法の考案を試みました。

方法と結果

心臓移植後に拒絶反応を起こした9人を調査しました(表1)。拒絶反応が発覚した時点と、その前後の検査入院時における心電図QRS幅、カテーテル検査による心臓内の各種圧力値、心臓の負担の目安となるBNP値を測定しました。同時に、炎症マーカーとして知られるTNF、高感度CRP、ガレクチン3、インターロイキン6を採血によって測定しました。拒絶反応は定期的な入院時に行われるカテーテル検査による心筋生検で診断しています。拒絶の診断後、免疫抑制剤治療を強化して、全例で拒絶は改善しています。

拒絶時とその前後における各種検査データの推移を図3に示します。いずれの検査項目も、拒絶によって統計的に有意な変化を示しませんでした。続いて、炎症マーカーの推移を図4に示します。ガレクチン3のみが、拒絶によって統計的に有意な上昇を示しました($p=0.018$ paired t-test)。拒絶の治療によって、ガレクチン3値は低下傾向を示しました($p=0.102$)。

表1 患者データ

患者背景		N = 9
年齢、歳		40.3 ± 11.3
性別、男		6 (66.7)
身長、cm		165.3 ± 9.1
体重、kg		52.9 ± 7.0
BMI		17.10 ± 4.11
移植後日数		487.0 ± 569.9
サイトメガロウイルス感染の既往		1 (11.1)
心臓超音波検査		
左室拡張期径、mm		42.3 ± 4.4
左室駆出率、%		64.9 ± 8.3
免疫抑制剤		
マイコフェノールモフェチル		7 (77.8)
タクロリムス		5 (55.6)
シクロスポリン		4 (44.4)
エベロリムス		2 (22.2)

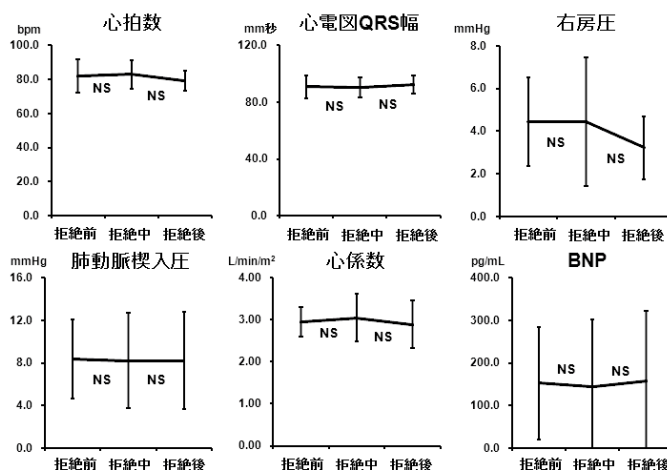


図3 拒絶反応前後の各種データの推移

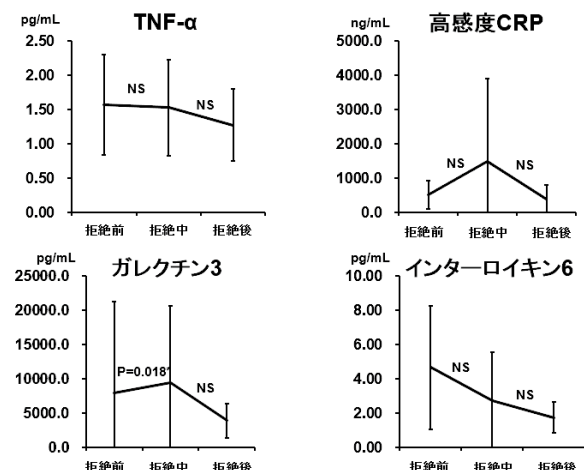


図4 拒絶反応前後の炎症マーカーの推移

考 察

拒絶反応では、心臓の電気信号の障害、拡張する機能の障害、心臓の負担を表すBNP値の上昇などが報告されていますが、いずれも決定的ではなくそれだけでは確固たる診断には繋がらないと言われています。本研究の結果も同じく、これらの検査だけでは拒絶反応を予測・診断できないことがわかります。ただしこれらの検査は他の合併症の早期発見に繋がる事も多く、心臓移植後の患者さんに対して重要な検査であることには変わりはありません。

炎症マーカーの中で、ガレクチン3の異常高値が拒絶反応と深い関わりがありました。ガレクチン3は心不全の有無を見分けるマーカーとして近年着目されています。拒絶反応によって生じる微細な炎症や心筋内の化学反応の変化を、他の検査が異常を示す前に検出していると推測されます。採血検査だけで拒絶反応が予測できれば、不必要な心筋生検を繰り返す必要性が減り、患者さんの負担も大きく低下して、心臓移植術後のフォローアップが格段にやりやすくなります。心臓移植がもっと身近なものになれば、より多くの重症心不全の患者さんの命を救うことができます。そのためにも、より多くの患者さんに対して、本研究の結果が本当に有効かどうかを前向きな研究として検証していく必要があります。

最後に、重症心不全に対する本研究を全面的にサポートして頂いた公益財団法人難病医学研究財団に、厚く御礼を申し上げます。