

「良いものを広めたい」と思い続けて

国立病院機構九州医療センター院長，前日本人工臓器学会理事，佐賀大学名誉教授

森田 茂樹

Shigeki MORITA



1. はじめに：Abstractに代えて

40年前に私が心臓外科医として最初に担当した患者は、僧帽弁置換術の患者だった。最初の研究は人工血管の動物実験だった。手術の腕を磨きに留学したが、留学の目的ではなかった心臓移植をするために肝臓移植を経験し、心臓移植の患者のために人工心臓の臨床と研究をした。帰国してからは心臓外科の手術をしながら、臓器保存の研究をし、素晴らしい止血材に出会ったので治験をデザインして世の中に出す手助けをした。偶然のきっかけから、再生医療を応用した小口径人工血管のトランスレーショナルリサーチ（橋渡し研究）にも関与した。心臓外科医としてのキャリアの軸に常に人工臓器があった。今回「私の歩んだ道」を執筆する機会をいただいたので、長いキャリアの中で巡りあった「良いもの」といかに私が関わり、それをどのように広めようとしたかを紹介したいと思う。

2. 人工血管は心臓を肥大させる？

1980年に九州大学（以下、九大）を卒業して心臓外科に入局した。3年間の臨床修練の後に研究室に配属された。九大心臓外科の初代教授・徳永皓一先生が率いる教室は若く、研究のテーマを自分で選べる自由があった。筑波大学の前田 肇先生が「大動脈解離の症例に上行大動脈から腹部大動脈まで人工血管でextra-anatomic bypass (EAB)を作ると高度の左室肥大が発生した」と報告されたので、動物実験でそのメカニズムを解明しようと試みた。実験でEABを作って血圧を測ると脈圧は大きくなるが平均血圧は変わ

らず、心拍出量も変わらなかった。Johns Hopkins大学でventricular-arterial couplingの概念を世界に広めた砂川賢二先生が九大に戻ってこられたので実験結果を提示すると、「血管抵抗は変わっていないのに左室肥大ができるのなら画期的な発見だ。血管抵抗だけでなく大動脈入力インピーダンスを測りなさい」と言われた。工学的な手法であるwhite noise analysisを循環器領域に応用しようということになり、循環器内科から九大の医療情報部に派遣されていた原澤泰比古君に大型コンピュータでFORTRANを用いた解析プログラムを開発してもらった。そのプログラムを、当時日本で市販が始まったばかりのデスクトップパソコンPC-9801（日本電気）に私が移植して解析した。結果は衝撃的で、高周波領域のインピーダンスが正常より3倍近くも増えること¹⁾、また慢性実験を行うと左室肥大が引き起こされることが示された²⁾。弾力性のない市販の人工血管は左室肥大をきたすのだ。

実際の臨床では大動脈の動脈硬化と末梢血管抵抗の増大は同時に起きるので、この2つの要因を分離できないが、近年大動脈のステント治療が行われるようになり、瞬時に高度の動脈硬化が進行するのと同様の状況が招来されるようになった。それがどのような影響を心臓や循環系全体に及ぼすことになるのか、またこれをどのように治療するのか、弾力性のある人工血管や大動脈ステントは開発されるのか等々、重要なunanswered questionsが残されている。

3. 左室駆出率 (EF) 20%の患者に運動負荷

臨床の腕を磨きたくて卒後6年目（1986年）に私はSouthern California大学の関連病院であるGood Samaritan病院に留学した。ボスはKayの弁輪縫縮術に名が残るJerome H. Kay先生で、年間1,200例の手術件数を誇る西海岸有数のhigh volume centerだった。5人の執刀医で毎日

■ 著者連絡先

国立病院機構九州医療センター
〒810-8563 福岡県福岡市中央区地行浜1-8-1
E-mail. morita.shigeki.mu@mail.hosp.go.jp

10例近くの心臓手術を行っていて、私も1日2例手術に入る臨床漬けの生活だった。驚いたのは、術前検査として左室の駆出率(EF)が20%前後の患者に運動負荷をかけて、手術適応を決めていたことだ。今でこそ心臓リハビリテーションで心不全患者に運動療法を施すことは珍しくないが、35年前は心不全に対する治療は安静が原則だった。心臓がほとんど動いていない患者に、運動負荷をかけるのを見たのは初めてだった。データをまとめてみると、運動負荷で心係数が2.5以上に増加する症例は術後の5年生存率が有意に高かった。EFが極端に低下したグループでは、左室が大きいほど術後の予後が良いという一見常識に反する結果だった³⁾。それを説明する上で砂川先生が提唱されていたventricular-arterial couplingの概念が役に立った。臨床の実際に理論や枠組みを当てはめて考えるという九大で養われた姿勢がロサンゼルスで活きた。

4. 世界一の肝臓移植の臨床を1年間体験

3年間の西海岸の生活から、偶然のきっかけでPittsburgh大学に移ることになった。心臓移植のfellowを経験できるからというのがその理由だった。ただ、外科のChairmanのSimmons教授からの提案は、「今年は胸部外科の移植のfellowに空きはないが、1年間Starzl教授の肝臓移植のプログラムのfellowを勤め上げたら心臓移植のプログラムに移してあげる」というものだった。経験が広がるのも悪くないと考え、ピッツバーグへ引っ越した。この異動が実現したのは、Starzl教授の右腕として大活躍されていた藤堂省先生(私の高校と大学の先輩)が、私をSimmons教授に強力に推薦してくださったおかげだった。

当時ピッツバーグでは、年間約500例の肝臓移植が行われていた。肝臓や腎臓の移植には藤沢薬品工業のFK506(タクロリムス)が治験薬として投与されていて、Starzl教授自ら毎日夜遅くまで回診されていたのが印象に残っている。

多い日には10例以上の肝臓移植が行われる臨床の現場は、まるで野戦病院の様相を呈していた。夜になると肝臓移植専用の2つのICUと2つの病棟を1人のfellowがカバーしなければならなかった。おまけに緊急で入院してくる肝臓移植のレシピエントを手術室に送り出し、移植手術が終わってICUに入室した患者の術後管理も行うなど一睡もできない状況だった。卒後2年目の九大心臓外科での研修では何週間も泊まり込むような研修医生活を送ったが、34歳で経験したピッツバーグでの肝臓移植の夜勤は、ポケットベルが一晩中鳴り止まない異次元の忙しさだった。同期で入ってきた10人近いフェローのうち、1年後まで

残っていたのは数えるほどしかいなかった。

5. LVAD装着後の右心不全のメカニズムを解明

1年後、Simmons教授の約束通り胸部外科に移ることができた。私の目的である心臓移植は年間50例程度だったが、年間70例程度の肺移植も行われていた。肺移植ではシクロスポリン、心臓移植ではタクロリムスが使われていた⁴⁾。私は、ブタの摘出還流心モデル⁵⁾でUniversity of Wisconsin(UW)液の保存効果を評価する計画書を書いて胸部外科のDirectorのGriffith教授に提出した。一介のfellowの提案した研究費の裏付けもない計画にもかかわらず実験させていただいた。その実験の結果をもとに、UW液が臨床で使われることになった⁶⁾。

Left ventricular assist device(LVAD)装着前後の右心機能の違いを圧容積関係で評価しようと、Kormos准教授を中心に始められていたプロジェクトにもコミットした。私のventricular-arterial couplingの知識と経食道心エコーを使って右室の圧容積関係を計測するという当時最新のテクノロジーを融合させて、LVADがもたらす右心不全のメカニズムを解明することができた⁷⁾。余談だが、この方法を用いて肺高血圧症に対する肺移植の前後での右室機能の変化も評価した。肺移植に右室の圧容積関係を応用した最初の論文だと思う⁸⁾。

LVADを装着すると、心室中隔を介した左室からの右室収縮力への寄与が減少するので右室機能は低下する。一方で、LVADは左房圧を劇的に低下させるので右室後負荷の軽減をもたらす。右心不全になるか否かは、右室機能低下と右室後負荷軽減のどちらの効果が大きいかによって決まるといのが研究の結論だ。術前に左房圧が高い症例では右室後負荷軽減作用が大きいので右心不全に陥ることは少ないが、左房圧が術前あまり高くない症例ではLVADの右室後負荷軽減作用は少ないので右心不全に陥りやすい。得られた考え方のフレームワークは今でも変わっていないと自負している。

6. 目の目を見なかった24時間の臓器保存研究

1991年に九大に戻り、心臓移植施設とすることを目指すという安井久喬教授の方針の下、大動物の移植実験を行うようにとの指示を受けた。実験を行うにはテーマが必要だ。Lazaroidという脂質過酸化反応抑制剤が優れた臓器保護作用を有しているということを経験したことをPittsburgh大学の同僚から聞いていたので、同所性の心臓や肺の移植実験を行った。24時間保存しても心臓⁹⁾や肺¹⁰⁾が見事に立ち上がったので臨床応用することを計画したが、メーカの方針でこの

薬剤は日本では市販されないことになった。海外のメーカーだったので方針を覆せないのは致し方なかったが、実験に費やされた労力が報われなかったのは残念だった。この苦い経験が、次に述べる止血材の臨床治験を前に進める推進力になった。

7. 止血材 Hydrofit の臨床治験

Hydrofit (一般名: matsudaito) は松田武久先生が1980年代に国立循環器病センターでの人工心臓の研究の副産物として発明したものだ。臨床応用への計画はいろいろな理由で無期延期されていたが、松田先生が九大の医用工学教室の教授に就任され臨床応用の治験を始めることになり、私もそのお手伝いをするようになった。その効果を確かめるために、大動物での実験を行った¹¹⁾。動物実験の手術を1例行っただけで、この止血剤の強力な止血作用が多くของผู้の命を救うと確信した。

治験は順調に経過し、そのデータ¹²⁾に基づき医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の認可も得られた。ところが、メーカーから商品化を断念すると通告された。認可された価格では商品として成り立たないというのだ。松田先生と一緒に、「多くの患者の命を救うために商品を世の中に出すのはメーカーとしての使命だ」とメーカーの幹部に訴えた。その甲斐あって、Hydrofitはお蔵入りになるのを免れた。幸い市販後の販売量は毎年20%のペースで増加しているという。良いものはユーザーの支持があれば広まっていくはずだという信念を実証できて嬉しかった。このようなプロジェクトの参加に声をかけていただいた松田武久先生に改めて感謝申し上げます。

8. 3Dバイオプリンターのシーズを佐賀で育てる

2006年に佐賀大学に異動した。2007年に九大バスケット部のOB会の二次会で、部の後輩で整形外科医の中山功一君が、iPhoneでハート型に配列された心筋細胞の塊(スフェロイド)が小刻みに拍動する動画を見せてくれた。「面白いですか」と聞かれたので、「ものすごく面白い、佐賀大学に機会があればおいで」と声をかけた。縁あって中山君が佐賀大学の理工学部の教授になった。胸部・心臓血管外科の私の医局の野口 亮君、次に伊藤 学君を口説いて、中山教授の研究を手伝ってもらった。心臓のスフェロイドの研究も面白かったが¹³⁾、中山教授の指導の下で野口君が線維芽細胞のスフェロイドを材料として、中山教授が開発した3Dバイオプリンターを用いて作製した短いチューブは、外見が橈骨動脈とそっくりで臨床応用が実現しそうな予感を与えてくれた。この研究は伊藤君に受け継がれ、ラット

の腹部大動脈¹⁴⁾、ブタの頸動脈¹⁵⁾へ移植され、現在臨床応用への準備が着々と進められている。中山教授は整形外科医だったので、彼の半月板の再生医療の研究は佐賀に来なくてもきっと実現できたと思うが、心臓や人工血管の研究に関しては、少なからず私が貢献できたのではないかと思っている。

9. おわりに

振り返ってみると40年間の私の研究活動は、多くの人々との出会いに支えられていたと思う。そのときどきに目の前に現れた「良いもの」を、何とか世の中に広めたいという気持ちで働いてきた。心臓移植を九州で最初に行ったのもそのような気持ちからだ。外科のメスを置いた今、臨床の現場から一歩退いた立場になったが、「良いものを広めたい」という気持ちでまだ働き続けたいと思っている。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Morita S, Kuboyama I, Asou T, et al: The effect of extraanatomic bypass on aortic input impedance studied in open chest dogs. Should the vascular prosthesis be compliant to unload the left ventricle?. *J Thorac Cardiovasc Surg* **102**: 774-83, 1991
- 2) Morita S, Asou T, Kuboyama I, et al: Inelastic vascular prosthesis for proximal aorta increases pulsatile arterial load and causes left ventricular hypertrophy in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* **124**: 768-74, 2002
- 3) Morita S, Zubiate P, Kay GL, et al: Prediction of long-term survival by preoperative exercise testing in patients with depressed ejection fraction undergoing myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* **110** (4 Pt 1): 944-51, 1995
- 4) Armitage JM, Kormos RL, Morita S, et al: Clinical trial of FK 506 immunosuppression in adult cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* **54**: 201-5, 1992
- 5) Morita S, Kormos RL, Astbury JC, et al: Standardized ejection fraction as a parameter of overall ventricular pump function. *Jpn Circ J* **64**: 510-5, 2000
- 6) Kawai A, Morita S, Kormos RL, et al: A clinical trial comparing University of Wisconsin solution and cold cardioplegic solution with load-independent mechanical parameters. *J Heart Lung Transplant* **13** (1 Pt 1): 150-6, 1994
- 7) Morita S, Kormos RL, Mandarino WA, et al: Right ventricular/arterial coupling in the patient with left ventricular assistance. *Circulation* **86** (5 Suppl): II316-25, 1992
- 8) Morita S, Kawai A, Mandarino WA, et al: Lung transplantation and right ventricular/arterial coupling in pulmonary hypertension. *Surg Forum* **43**: 304-6, 1992
- 9) Tanoue Y, Morita S, Ochiai Y, et al: Inhibition of lipid

- peroxidation with the lazaroïd U74500A attenuates ischemia-reperfusion injury in a canine orthotopic heart transplantation model. *J Thorac Cardiovasc Surg* **112**: 1017-26, 1996
- 10) Tanoue Y, Morita S, Ochiai Y, et al: Successful twenty-four-hour canine lung preservation with lazaroïd U74500A. *J Heart Lung Transplant* **15** (1 Pt 1) : 43-50, 1996
 - 11) Eto M, Morita S, Sugiura M, et al: Elastomeric surgical sealant for hemostasis of cardiovascular anastomosis under full heparinization. *Eur J Cardiothorac Surg* **32**: 730-4, 2007
 - 12) Morita S, Matsuda T, Tashiro T, et al: Randomized clinical trial of an elastomeric sealant for hemostasis in thoracic aortic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* **68**: 112-21, 2020
 - 13) Noguchi R, Nakayama K, Itoh M, et al: Development of a three-dimensional pre-vascularized scaffold-free contractile cardiac patch for treating heart disease. *J Heart Lung Transplant* **35**: 137-45, 2016
 - 14) Itoh M, Nakayama K, Noguchi R, et al: Scaffold-Free Tubular Tissues Created by a Bio-3D Printer Undergo Remodeling and Endothelialization when Implanted in Rat Aortae. *PLoS One* **10**: e0136681, 2015
 - 15) Itoh M, Mukae Y, Kitsuka T, et al: Development of an immunodeficient pig model allowing long-term accommodation of artificial human vascular tubes. *Nat Commun* **10**: 2244, 2019