

## 心脏及心肺移植

鬼头义次 等

心脏移植于 1967 年由 Barnard 最先施行,第二年包括日本的一例,世界上有 52 个单位共进行 102 例。但是由于急性排斥反应及感染很难控制,效果不好,施行数明显减少。70 年代有数个单位继续研究免疫抑制疗法及排斥反应的诊断。1981 年新的免疫抑制剂环孢霉素导入心脏移植,随着移植效果的提高,移植数大大地增

加,1990 年进行了 3050 例心脏移植。以后又逐渐减少,1993 年为 2709 例。移植数减少是由于供体数变动所致。一般认为今后若供体数不增加,每年移植数大约 3000 左右。心肺移植于 1968 年由 Codey 对生后两个月的婴儿首次实施,接着又进行 2 例。第 4 例于 1981 年施行,成为最早长期生存的病例。后来,主要对原发性肺

FK506 使环孢菌素和 OKT<sub>3</sub> 的使用量明显减少,而且使以败血症为主的感染性疾病的发生率下降。

2. 年龄的差异 从 1984 年到 1990 年所有病例的移植效果就年龄差异进行了研究,一年生存率在乳儿(2 岁以下)为 69.5%,小儿(2~11 岁)为 75.9%,青年(12~17 岁)为 79.7%,成人(18~59 岁)为 79.3%,老年人(60 岁以上)为 73.2%,乳儿的效果差些。

3. 病情重症程度的差异 根据 UNOS 分类的病情重症程度不同比较其肝移植效果,一年生存率分别为:院外不治疗的为 94.7%,院外治疗的为 86.5%,院内治疗的为 82.7%,在 ICU 治疗的为 71.6%,即病情愈重,死亡率愈高。

4. 疾病的差异 根据受体的疾病分类,一年生存率如下:暴发性肝炎为 64.5%,B 型肝炎为 71%,自身免疫性肝炎为 86.2%,酒精性肝硬化为 82.5%,坏死性肝硬化为 79.3%,胆道闭锁症为 73%,原发性胆汁性肝硬化为 79.3%,原发性胆管炎为 89.1%,肝脏恶性肿瘤为 66.4%。其中,以 B 型肝炎、肝脏恶性肿瘤和暴发性肝炎的效果差,前两者的 3 年生存率分别为 54% 和 28%,呈急剧下降趋势。为此,关于 B 型肝炎及肝脏恶性肿瘤的肝移植适应证问题,有很多人持疑问或否定意见。

### 六、最新话题

1. 脏器不足 肝移植作为晚期肝脏疾病

一方面,希望移植者亦有急剧增加的趋势,为此,脏器不足则成为严重问题。现在,在全美国有 2000 名以上的患者等待肝移植。即使现在的移植部门,也通常有 300~400 名患者在等待移植,一般要 3~6 个月,长的需要近一年的时间才能接受移植。在美国 1991 年一年中 529 名患者中有 91 名在等待期中死亡。

作为解决脏器不足的手段,近年来十分关注如下方案:① 分离肝移植;② 活体肝移植;③ 肝细胞移植;④ 异种肝移植。其中异种肝移植,至今 Starzl 已试验进行了五例临床观察,最后的两例适应证均为 B 型肝炎,由于狒狒的肝脏不能感染 B 型肝炎而被采用。遗憾的是 2 例分别死于术后 70 天和 26 天。细胞性排斥反应易被控制,但是,也有可能存在着由补体介导的排斥反应,这些问题正在研究之中。

2. 嵌合体现象 以前,伴随着脏器移植产生的排斥反应,除了 GVHD 以外,主要考虑只发生在被移植的脏器内。可是,最近的研究证明,肝移植后经过 10 年以上的病例(一部分已停用免疫抑制药)的血液、淋巴结、皮肤中存在着来自供体的细胞。即与脏器同时移植到供体的担当免疫功能的细胞,移行到宿主的脏器及组织中,特别是从与脏器长期生存这一角度来看,提示具有重要功能。基于这种假说,作者在脏器移植的同时,由从同一供体得到的骨髓进行移植,以提高免疫耐受。现正等待着病例的积累以进行分析。

动脉高压和伴有严重肺动脉高压的先天性心脏病进行心肺移植。

## 一、心脏移植

1. 适应证 心脏移植早期适应证为 50 岁以下不能治疗的晚期心力衰竭, 生存六个月的可能性在 10% 以下者。随着心脏移植效果的提高, 目前定为 NYHA Ⅲ 度、Ⅳ 度的晚期心衰, 对治疗无反应, 年龄暂时在 60 岁以下者。伴随适应证的扩大, 等待心脏移植的患者在增加, 据 UNOS 报导, 美国 1987 年 12 月等待移植患者为 646 人, 1992 年 5 月为 2560 人。因而等待移植时间 1980 年不到 1 个月, 1990 年平均 186 日, 1988 年到 1990 年等待移植的患者的死亡率为 20%。国际心脏及肺移植学会登记, 心脏移植的年龄从新生儿至 75.3 岁平均 45 岁。年龄 50~60 岁的患者最多, 男性 81%, 女性 19%。主要基础疾病成人特发性心肌病 (50%)、缺血性心肌病 (43%)、瓣膜病 (4%)、先天性疾病 (2%)。在小儿从新生儿到未满 1 岁的, 包括左室发育不良等先天性疾患 (81%) 及心肌病 (18%), 1 岁到未满 18 岁为心肌病 (64%) 及先天性疾病 (30%)。

对伴有肺动脉高压者的原位心脏移植的适应证的选择要特别慎重。目前通过并用血管扩张剂减轻症状的病例成为原位心脏移植的适应证。还有, 在短时间内被运送到的比受体重的供体心也被使用。但是, 对药物无反应的病例, 考虑进行异位心脏移植及心肺移植。另外, 心肺移植的受体的心脏也被应用, 所谓多米诺移植有时也被进行。最近报道, 糖尿病者不伴有继发脏器改变的病例效果良好, 进一步同时进行肾及肝移植的试验也在进行。

为使心脏移植适应证的判定具有客观性, 在第 24 次 Bethesda Conference 讨论会中提出氧耗量做为严重度的判定。适应证的判定不应限于某一时间, 认为适合和认为不适合者都应进行再判断与最大限度地发挥心脏移植救命可能性。在等待心脏移植中, 对限于超过内科治疗限度的心衰患者, 可通过辅助人工心脏及全置

例试验了这种过渡形式, 372 例 (67.6%) 接受了心脏移植, 其中 66.9% 已出院。尤其是接受左心辅助的 166 例, 71.7% 接受了心脏移植, 其中 89.9% 出院。其结果不次于通常的心脏移植。

2. 供体 心脏移植时必须从被宣布脑死亡的患者摘出跳动的心脏。一般没有心机能障碍的 40 岁以下的脑死亡者均可做为供体。但是, 为了使供体数增加, 没有冠状动脉硬化的高龄供体心也可被采用, 男性 45 岁, 女性 50 岁以上者可通过冠状动脉造影确认。

现在采取的心肌保护, 因低温的电解质液可致心脏停跳, 而单纯浸渍保存, 一般认为安全缺血时间为 4 小时。因为在这段时间内必须将心脏摘出、运送、进行移植, 而有时得不到适当的受体。为延长安全缺血时间, 扩大供体停放处是很重要的。还有为了使供体数增加, 在积极进行促进脏器提供运动同时, 建立有供体时的联络体制很重要。另外, 为谋求供体数增加的异种移植的研究也在积极地进行。

3. 心脏移植的效果 从 1967 年~1992 年移植的全部效果为 1 年生存率为 79.1%, 5 年生存率为 67.8%, 10 年生存率为 55.8%。1984 年至 1992 年术后 3 年间的结果, 从年龄方面看, 18~65 岁效果最好, 65 岁以上与 1~18 岁效果相同。其差别主要在于术后急性期死亡率不同。后期差别不大。30 日内死亡率成人 9~10%, 小儿为 16.6%。1992 年分别减少至 8.5%、14.1%。术后早期的技术问题、供体心的问题及对感染的对策, 是提高移植效果的关键。从心脏移植改善生活质量方面来看, 受体的 71% 移植前是 NYHA Ⅳ 度, 42.3% 接受为维持循环的治疗。移植后 3 年内, 89~86% 为 NYHA Ⅰ 度, 11~16% 为 NYHA Ⅱ 度, 95% 以上大致能正常生活。一般认为接受心脏移植的患者中, 至少 50% 可以恢复工作, 但由于社会原因, 实际上只有 32% 能进行工作。

在远期移植心的冠状动脉病变成问题。其原因不明, 被认为是慢性排斥反应。尽管导致

# 肾 移 植

小崎正已 等

由于新的抗免疫疗法、脏器保存法和组织相容性检查等方法的开发,脏器移植作为对于脏器功能衰竭的根本治疗方法正在迅速发展,其中由于肾移植历史长、临床病例最多并且效果也良好,所以作为定型的疗法正在得到普及。遗憾的是,据说目前日本约有 2 万多透析患者希望接受肾移植,因为来源于死者的供体肾极少,一年大约只能做 700 例肾移植因此一部分患者得到菲律宾、中国、印度等国通过买卖肾脏进行移植。本文就与肾移植有关的最新进展与问题做概要论述。

## 一、组织相容性检查法

目前在临床应用的组织相容性检查法有

神经,而无冠状动脉狭窄所致的心绞痛,但有转变成心肌梗塞的危险。最近,正在用血管内回声法观察其经过。据报导移植后 5 年内有 30~50% 的患者出现变化,但目前尚无有效的治疗方法,唯一的治疗方法是再移植,且生存率未必不好。

4. 免疫抑制方法 现在免疫抑制疗法的主流为环孢霉素、硫唑嘌呤、肾上腺皮质激素三者并用的疗法。做为术后诱导治疗,据报道用 OKT 3 和 RATG 有良好效果。对于长期使用,糖皮质激素的合并症、减量及中止正积极地被试验着,据报导半数以上病例能够顺利地进行。环孢霉素的副作用有肾损害、高血压、骨质疏松、肥胖、消化道症状等,三者并用能减少药量,副作用减轻,期望还能有进一步的改善。最近报导,日本开发的 FK506 用于心脏移植副作用少,作为辅助治疗有效。

## 二、心肺移植

对伴有肺病变的心脏病和晚期肺疾病可进行心肺移植。由于出血等原因效果不好及难于得到适当的供体。到现在为止,心肺移植 349

ABO 血液型、HLA 型和前致敏抗体三种方法。

以前所用供体与受体的 ABO 血液型法,如果不是供体可以给受体输血的血型就不能做移植。但 Alexandre 等(1985 年)开发了通过血浆交换或用 Biosynsorb 免疫吸附使 A 型和 B 型抗体同时降低后再附加脾切除的方法,使得 ABO 血液型非相容者之间也能进行肾移植,3 年存活率可达 80%。这种自然抗体除去法今后也可用于异种移植。

关于 HLA 型的相容性与肾移植的效果,有人报告自强有力的免疫抑制剂环孢菌素 A 出现后,HLA 配型与移植肾的存活率之间已没有关系。但根据多数病例的统计资料来看,

移植 8 例。施行数从 1985 年开始增加,1991 年为 665 例,1992 年减少。心肺移植者的年龄从新生儿至 59.3 岁(平均 30.2 岁),约 20% 在 18 岁以下,男性 46%,女性 54%。效果成人与小儿几乎无差别。1 年生存率分别为 59.9% 及 60.9%,5 年生存率分别为 43.9% 及 39.8%。最多死亡原因为感染。

## 三、亚洲现状

在亚洲、泰国、台湾、新加坡、中国也在开展心脏移植。在韩国,1992 年 11 月 11 日,第 1 例 50 岁女性被施行,第 2 例 1993 年 7 月 23 岁男性被施行,二例经过都很好。在日本多数单位正进行心脏移植的准备,但脑死亡后的立即移植还没进行。1992 年大阪大学的病例安装的是国循型辅助人工心脏,2 个月后被送到美国休士顿,又过 2 个月顺利地接受了心脏移植,现在已回国健康地继续学习。这以前,在英国、美国接受心脏移植的病例超过 10 例。但各国都因供体严重不足而使自己国民优先进行移植。日本可望早一天对晚期心衰及心肺功能衰竭者,以心肺移植做为一种治疗手段,形成治疗体系。