

## 心臓移植そのものがゴールではなく、さまざまな合併症との戦いが始まる

新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻  
内部環境医学講座小児科学分野  
佐藤 誠一

日本国内での小児に対する脳死心臓移植は、臓器移植法が提供の前提となるドナーの意思表示年齢を「15歳以上」としているために、実質的には不可能に近い。一方、移植手術以外では助からない病状の患児が、海外で移植手術を受ける「渡航移植」が相次いでいる。

臓器移植法における諸問題や渡航移植における問題等を議論することはほかの機会にするとして、本邦ではまだ数少ない小児期心臓移植に関する臨床報告という点で、本論文は高い意義があると考えられる。移植手術そのものが最終目標(治療)であるかのように理解されがちであるが、治療の一通過点であることを明記したい。本論文でも拒絶反応・感染症と治療との壮絶なせめぎ合いが続き、臨床医としての努力に敬意を表したい。

ここでは、渡航移植を含めた心臓移植手術後の管理のポイントについて、トロント小児病院心臓移植部門の現状を紹介しつつ述べる。

心臓移植手術後の管理では、拒絶反応(免疫抑制療法と心筋生検)、感染症とPTLD(post-transplant lymphoproliferative disorders)、冠動脈病変と心機能評価、が重要である。

### 1. 拒絶反応について

トロント小児病院での心臓移植手術後の治療プログラムを、一部抜粋してTable 1に示す。

一般的には、免疫抑制剤等の血中濃度を測定しつつ少量投与を行い、拒絶反応出現時に強力な治療を行う方法が取られる。サイクロスポリン剤もサンディミュンからより吸収の安定したネオオーラルへ、代謝抑制剤ではイムランからセルセプトへと変更し、より安定した状況で免疫抑制を行うことが可能になってきている。

急性拒絶反応を早期に診断できるかが問題となる。一般的な症状をTable 2に示すが、現在なお確定診断は心筋生検による。トロント小児病院での心筋生検のスケジュールをTable 3に示す。新生児例ではこの限りではないが、内頸静脈アプローチで右室の心内膜側心筋を採取し、組織学的に判断する。判断基準は、grade 0, 1A, 1B, 2, 3A, 3B, 4に標準化され、クリティカルパス形式に治療法が決定されており、拒絶反応の治療成績向上に役立っている<sup>1)</sup>。

### 2. 感染症とPTLD(post-transplant lymphoproliferative disorders)

当初は拒絶反応を抑制することが最も大きな問題と考えられたが、免疫抑制療法によるレシピエントの免疫能低下による感染症も同様に大きな問題となってきた。サイトメガロウイルス、単純疱疹ウイルス、水痘-帯状疱疹ウイルス、EBウイルス、ヒトヘルペスウイルス-6の感染が問題となることが多い。

腎移植などでは、感染症が確認された時には一時的に免疫抑制剤を中止することがある。しかし心臓移植の場合には、拒絶反応のリスクを考慮して、最低投与量で血中濃度をキープできる持続静注に切り替えることがポイントである。

特にEBウイルス関連による感染症は、癌化の活性を獲得すると異常な増殖状態を持つ。ウイルス感染に伴って、主に節外性に発生するリンパ球の異常な増殖状態をPTLDという。EBウイルス既感染ドナーとの関係から、小児レシピエントに多く発症し、PTLDへの進展は成人に比して高率と報告されている<sup>2)</sup>。組織型からの予後推定は必ずしも簡単ではないが、hyperplasia PTLDは自然消退もあり、polymorphic PTLDは免疫抑制剤減量・アシクロビル/ガンシクロビル投与に反応することがあり、monomorphic PTLDはしばしば進行性である。

進行性のPTLDの治療には、化学療法のほかに抗CD20モノクローナル抗体(Rituximab)が用いられる。そもそもRituximabの開発動機はB-cellリンパ腫に対してであり、多くの使用経験からその有効性が認識されていたが、日本での承認は2001年6月であり、本論文ではその点でも苦勞がうかがえる。なおRituximabは、主に腎臓移植の分野で、ABO血液型不適合移植の成績向上と適応拡大に大きな期待が寄せられている。

Table 1 Cardiac transplant postoperative orders at the Hospital for Sick Children, Toronto

---

Height \_\_\_\_\_ cm    DATE: \_\_\_\_\_  
 Weight \_\_\_\_\_ cm    DATE: \_\_\_\_\_

MEDICATIONS (Circle medications intended):

A. Rabbit antithymocyte serum [RATS] (starting dose 0.15 ml/kg/day):  
 \_\_\_\_\_ ml mixed in \_\_\_\_\_ ml 0.9 % NaCl at \_\_\_\_\_ ml/hr over 24 hours  
 (Final concentration = 1 ml RATS per 50 ml 0.9% NaCl)

B. Methylprednisolone \_\_\_\_\_ mg IV q12h × 2 doses (1.5 mg/kg/dose)  
 1<sup>st</sup> dose 12 hours after aortic cross clamp removal  
 Methylprednisolone \_\_\_\_\_ mg IV q12h × 4 doses (1.0 mg/kg/dose)  
 Methylprednisolone \_\_\_\_\_ mg IV q12h × 6 doses (0.5 mg/kg/dose)  
 Methylprednisolone \_\_\_\_\_ mg IV q12h × 8 doses (0.25 mg/kg/dose)

C. Azathioprine \_\_\_\_\_ mg IV daily (2 mg/kg/day)  
 1<sup>st</sup> dose upon arrival in ICU

D. Cyclosporine \_\_\_\_\_ mg (1 mg/kg/day) IV by continuous infusion over 24 hours.  
 - or -  
 Cyclosporine \_\_\_\_\_ mg IV q12h (3 mg/kg/day). Infuse over \_\_\_\_\_ hours.

E. Tacrolimus \_\_\_\_\_ mg (0.01 mg/kg/day) IV by continuous infusion.  
 - or -  
 Tacrolimus \_\_\_\_\_ mg IV q12h (0.01 mg/kg/day). Infuse over \_\_\_\_\_ hours.

F. Mycophenolate mofetil (MMF) \_\_\_\_\_ mg PO q12h (intended dose = \_\_\_\_\_ mg/kg/day)

G. Cefazolin \_\_\_\_\_ mg IV q8h × 6 dose (40 mg/kg/dose, maximum dose 750 mg)

H. Cotrimoxazole \_\_\_\_\_ mg PO qMon/Tues/Wed  
 To start after Cefazolin completed.  
 [(trimethoprim (TMP) 5 mg/kg/day + sulfamethoxazole (SMZ) 25 mg/kg/day)]

I. Nystain \_\_\_\_\_ U q6h swish and swallow

J. Gaciclovir \_\_\_\_\_ mg IV q12h (10 mg/kg/day) × 2 weeks for induction

---

Table 2 Signs and symptoms of rejection

- 
- 1) Fever
  - 2) Irregular or fast heart rate
  - 3) Shortness of breath
  - 4) Cough
  - 5) Loss of energy
  - 6) Upset stomach or vomiting
  - 7) Very high or very low blood pressure
- 

Table 3 Routine biopsy schedule at the Hospital for Sick Children, Toronto

- 
- 1) Once a week for 4 weeks
  - 2) Once every two weeks for 8 weeks
  - 3) Once a month for 3 months
  - 4) Once every three months for 1 year
  - 5) Once every 4-6 months after 1 year
-

### 3. 冠動脈病変(壁肥厚)

急性拒絶反応, 感染症などの問題をクリアできたとしても, 心機能が維持されなければ移植医療が成功したことにはならない. もちろん, 術前のドナー心の評価が重要ではあるが, ここでは移植後の問題として「冠動脈病変」を挙げる.

心臓移植後に起こる冠動脈壁肥厚の原因は不明である. 冠動脈造影では, あたかも家族性高脂血症患者の冠動脈病変のようにdiffuseな冠動脈狭窄となる. 冠動脈造影, 血管内エコーなどが施行されるが, わずか数カ月で急激な壁肥厚を呈するケースもある. トロント小児病院では, 「カテコラミン負荷心エコー」をルーチンで施行してその早期発見に努めているが, 十分とはいえない. 今後の検討が期待される.

以上, 心臓移植後の問題を中心に述べてきたが, ドナー不足は欧米でも同じである. 新生児~乳児期では3倍の体重まで, 幼児期以降では2倍の体重までのドナー心が移植可能と考えられているが, それでも小児でのドナー不足は深刻である. そこで数年前からトロント小児病院では, 「乳幼児に対するABO血液型不適合心臓移植」を試みている<sup>3)</sup>. 新生児期~乳幼児早期における免疫寛容を利用して可能となる. 実現すれば免疫抑制剤投与も最小限で済み, 感染症のリスクも軽減できる可能性がある. 今後の発展に期待する.

#### 【参考文献】

- 1) Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al: A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. J Heart Transplant 1990; 9: 587-593
- 2) Boyle GJ, Michaels GM, Webber SA, et al: Posttransplantation lymphoproliferative disorders in pediatric thoracic organ recipients. J Pediatr 1997; 131: 309-313
- 3) West LJ, Pollock-Barziv SM, Dipchand AI, et al: ABO-incompatible heart transplantation in infants. N Engl J Med 2001; 344: 793-800