

## 小児に対する国内脳死後心臓移植の1症例

(平成13年5月18日受付)

(平成13年12月3日受理)

大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学小児発達医学講座小児科, 同 機能制御外科\*

松下 享 北 知子 三輪谷隆史 石井 円  
那須野明香 角 由紀子 吉田 葉子 岡田伸太郎  
鍵崎 康治\* 市川 肇\* 福嶋 教偉\* 松田 暉\*

**key words** : 心臓移植, 小児, Marginal donor, 移植心のサイズミスマッチ

### 要 旨

拡張型心筋症の8歳男児に対して, 成人の脳死 donor からの心臓移植を経験した。患児は5歳頃から易疲労などの心不全症状を訴え, 徐々に増強してきたことから7歳時に心不全管理目的に入院となった。集中的な内科的管理にも関わらず, 心不全症状が増悪することから心臓移植適応と判断され, 平成12年3月29日に脳死 donor からの心臓移植を行った。Donor と recipient との体重比は2.5であったことから術後の高血圧が問題となったが, 血管拡張剤にてコントロールが可能であった。しかし術後急性期に心室頻拍から心停止状態となり, 心肺蘇生術により心機能は回復したものの低酸素血症によると思われる脳症を合併した。Donor 心が心機能障害を伴う marginal heart であったことが, 術後急性期に心停止を来した原因の1つであると思われた。免疫抑制療法は, プレドニゾロン・シクロスポリン・ミコフェノール酸モフェチルを中心に行い, 現在まで拒絶反応を認めていない。患児は現在, 理学療法に励んで退院準備中である。

本症例は本邦初の小児への心臓移植例であるが, 大きな心臓を移植したことによる合併症や術後の拒絶反応については良好にコントロールできた。本邦での小児への心臓移植については, marginal donor の適応判断や乳幼児への適応拡大等さらなる検討が望まれる。

### 緒 言

1997年10月から施行された「臓器移植に関する法律」に従い, 1999年2月28日に我が国で最初の脳死臓器移植が実施された<sup>1)</sup>。しかしながら臓器提供の意志表示は15歳以上を有効とされていることから, 現行の法律では小児への心臓移植は年長児に限られたものと言わざるを得ない。今回我々は, 拡張型心筋症の8歳男児に対して, 成人の脳死 donor からの心臓移植を経験した。小児への心臓移植は, 本邦においては厳しい条件を前提にしか行えず, またその可能性も少ない。今回我々が経験した1例についての術前管理や術後経

過, そしてその意義について報告する。

### 症 例

症例: 8歳, 男児。

診断名: 拡張型心筋症(DCM)

現病歴: 正常分娩にて出生。生後1カ月時の検診にて心雑音を指摘され当科紹介受診となった。心臓断層超音波検査(断層心エコー)にて乳頭筋の付着異常と軽度の僧帽弁閉鎖不全を認め経過観察となった。1歳5カ月時の定期検診にて心拡大に気付かれ, その後の断層心エコーにて左室拡大と収縮力の低下が徐々に増悪する傾向を認めたことからDCMと診断した。5歳頃から体動時の疲労感を訴えるようになり, 利尿剤(フロセミド, スピロノラクトン, 各20mg/day)やACE-I(angiotensin converting enzyme inhibitor, リシノプリル5mg/day)の投与を開始した。その後も全身倦怠

別刷請求先: (〒565 0871) 吹田市山田丘2-2

大阪大学大学院医学系研究科D-5

生体統合医学小児発達医学講座小児科

松下 享

感や疲労感が増強することから、5歳9カ月時にβ遮断剤(カルベジロール4 mg/day)の投与を開始した。6歳4カ月時、小学校に入学したが登下校は母親の自転車による送り迎えが必要で、また授業中も保健室で休むことが多くなった。6歳11カ月時に心臓カテーテル検査を施行(表1, 図1), 同時期の断層心エコー図や左室造影像から左室心尖部の緻密化障害も疑われた。7歳3カ月時, NYHA III度の心不全コントロール目的に当科入院となった。

入院後経過: 入院後, 利尿剤(フロセミド45 mg/day, エタクリン酸37.5 mg/day, スピロノラクトン10 mg/day)・β遮断剤(カルベジロール5 mg/day)・ACE-I(リシノプリル7 mg/day)を投与しつつ, 水分管理を行った。入院1カ月頃には心房粗動を認めたためジゴキシン(0.2 mg/day)とアスピリン(81 mg/day)

を開始した。また低血圧が懸念されたことからカルベジロールをメトプロロール(50 mg/day)に変更した。このβ遮断剤の変更により血圧は大きな変化を認めなかったが, 平均安静時心拍数が85回/分から60回/分に減少し, 倦怠感や疲労感が改善した(表2)。しかしながら入院4カ月頃から再度心不全症状が増悪し, 5カ月頃からは時々2度の房室ブロックを認め, 同時に顔色蒼白・冷汗・強い倦怠感を訴えだした。このためDDD型ペースメーカーの植え込み術を施行したが心不全症状は改善せず, ドブタミン(5 μg/kg/min)やフォスフォジエステラーゼIII阻害剤 オルプリノン, 0.35 μg/kg/min)の持続静注も併用せざるを得ない状況となった。この時点で患児の心不全を内科的にコントロールすることは不可能と考え, 平成11年8月に大阪大学心臓移植適応委員会に提示し, 心臓移植が必要な状態(rank A)と判断<sup>2)</sup>されたことから, 日本循環器学会心臓移植委員会に脳死からの心臓移植を申請, 平成11年9月27日に承認され臓器移植ネットワークに登録することとなった。その後も患児の倦怠感や疲労感は徐々に増悪し, トイレや洗面といった日常生活でさえ強い倦怠感を訴えるようになった。また浮腫も持続的に認めるようになった。最大限の内科的管理が続くようになった状況下, 平成12年3月29日に体重45 kgの脳死 donorからの心臓移植を行う機会を得た。心不全のための入院から移植までの期間は12カ月, ドブタミンやオルプリノン投与による集中管理下(status 1)での待機期間は162日であった。移植術は心房位での吻合で行い, 大きな心臓のために左側胸膜を切開し心臓を左胸腔内に落とし込むような形にして閉胸し

表1 心臓カテーテル検査結果

Site	Pressure(mmHg)	SaO <sub>2</sub> (%)
SVC		68
RA	(6)	
RV	32/ ~ 10	
PA	30/15 (21)	71
PCW	(16)	
Ao	76/38 (55)	94
LV	75/ ~ 19	
LVEDVI	118 ml/m <sup>2</sup> (185% of N.)	
EF	36%	
C.I.	2.6 l/min/m <sup>2</sup>	

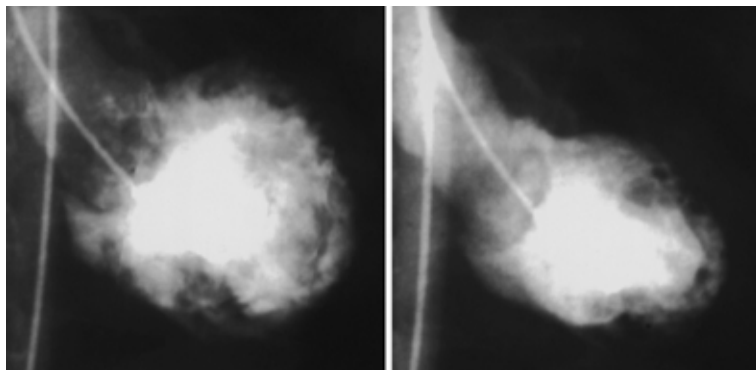


図1 左室造影像  
心尖部に緻密化障害を疑わせるような肉柱の発達を認める。

た。手術時間は7時間31分、donor心虚血時間は4時間9分であった。移植前の患児の諸検査結果を示す(表3、図2~4)。

術後はICUに収容され血行動態も安定していたが、帰室後1時間30分で突然心室性頻拍から心停止となり蘇生術を施行、部分的体外循環(PCPS)を必要とした。心室性頻拍に対してニフェカラント(nifekalant)を投与し、徐々に血行動態の安定が得られたことから術後3日目にPCPSの離脱が可能となったが低酸素血症によると思われる脳症の合併を認めた。現在は退院にむけて理学療法中である。

免疫抑制療法については、術後1日目からメチルプレドニゾロン(20 mg/day)、抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン(anti-human thymocyte immunoglobulin, 180 mg/day)を連日静脈内投与し、術後8日目からはそれぞれ半量に減量、さらに術後9日目からアザチオ

プリン(20 mg/day)を開始した。しかしながら肝・腎機能の悪化を認めたことから2日後にはアザチオプリンをミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil, 500 mg/day)に変更した。シクロスポリンは術後9日目から10 mg/dayで開始し、徐々に増量させて血中濃度(トラフ値)を200~250 ng/mlを目標にコントロールを行った。術後12日目から隔週毎に行った連続4回の心筋生検で明らかな拒絶反応は認めない。

摘出心の肉眼的所見では、著しく拡大した左室内腔と希薄化した左室壁を認めたが、緻密化障害を示唆する所見は明らかではなかった。左室心筋組織像を図5に示す。

表2  $\beta$ -blocker 変更による諸因子の変化

	Carvedilol (0.2 mg/kg/d)	Metoprolol (2 mg/kg/d)
NYHA	Ⅲ	Ⅱ~Ⅲ
fatigue	3	2
HR ( /min )	85	60
BPs ( mmHg )	90	85
CTR ( % )	65	62
LVDd ( mm )	49	50
LVFS ( % )	18	20
hANP ( pg/mL )	560	357
6-MW ( m )	130	157

fatigue; 倦怠感の重篤度を軽い方から1~3度で表記した。

HR; 安静時心拍数, BPs; 収縮期血圧, CTR; 心胸郭比, LVDd; 左室拡張末期径, LVFS; 左室短縮率, 6-MW; 6分間歩行距離

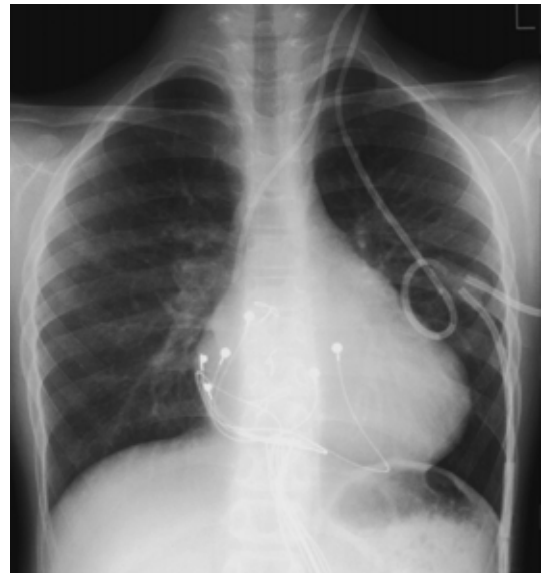


図2 胸部レントゲン写真

表3 血液検査結果

RBC ( $10^4/mm^3$ )	373	BUN ( mg/dL )	12	hANP ( pg/mL )	393
WBC ( /mm <sup>3</sup> )	7,690	Cr ( mg/dL )	0.5	BNP ( pg/mL )	476
Hb ( g/dL )	11.1	AST ( U/L )	19	CRP	( - )
Ht ( % )	31.8	ALT ( U/L )	8	HBsAb	( - )
Plt ( $10^4/mm^3$ )	23.9	LDH ( U/L )	329	HCV	( - )
Na ( meq/L )	135	TP ( g/dL )	6.8	HIV	( - )
K ( meq/L )	4.2	T-Bil ( mg/dL )	0.3	HSV	( - )
Cl ( meq/L )	100	D-Bil ( mg/dL )	0.1	CMV	( - )
Ca ( meq/L )	4.5	CPK ( U/L )	44	EBV	( + )

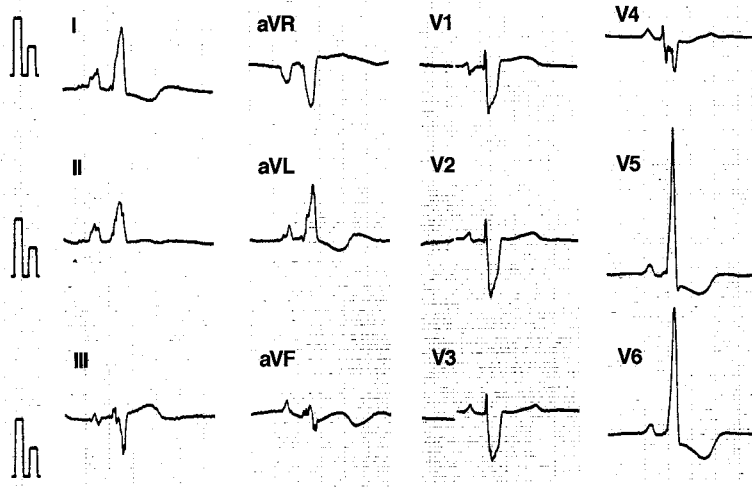


図3 ペースメーカー植込み前の12誘導心電図

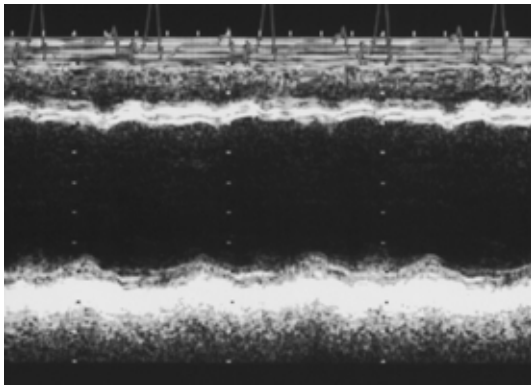


図4 心臓超音波検査(左室Mモード)  
左室拡張末期径は53mm, 短縮率は15%と左室拡大と収縮能の低下を認める。

考 察

小児に対する心臓移植は欧米ではすでに4,000例を越え、その成績においても成人での移植と大きく変わらないとされている<sup>3)</sup>。小児の移植の場合、donor と recipient の体格を一致させることは必ずしも容易でなく、その体格差が問題とされる。Fullertonらは<sup>4)</sup>、donor/recipient の体重比が3倍までなら移植は可能としており、また Fukushima らは<sup>5)</sup>移植後の大きな心臓が時間をかけて患児の体格に適合してくる可能性についても報告している。今回我々が経験した移植症例

では、donor と recipient の体重差が2.5と著しく大きかったにもかかわらず、移植手術自体には大きな問題はなかった。また移植後の高血圧などいわゆる“big heart syndrome”<sup>6)</sup>に対しても、早期からニフェジピンを使用するなど血行動態を安定させることにより良好にコントロールすることができた。

今回の移植についての問題点は、donor 心が短時間ではあるが蘇生術を受けていたこと、カテコラミンが比較的多く投与されていたこと、軽度の僧帽弁逆流や収縮力の低下も認められていたこと等から、いわゆる marginal heart と考えられた点である。臓器移植ネットワークの移植待機順位では、我々の症例は3番目に位置していたが、上位の成人の2例は recipient の体格が donor に比べ大きかったことや marginal heart であったことなどから見合わされた。しかしながら我々の症例の場合、donor の大きな心臓での心機能の低下は体格の小さな小児では十分に利用できうること、患児の状態を考えると移植できる最後のチャンスとなる可能性が強いことなどから、家族と十分な話し合いをした上で承諾を得て移植に踏み切った。結果的には術後早期に不整脈から心停止を来たしてしまっただが、遠隔期の心機能は改善している。Donor の心機能に問題があり、長時間虚血のための再灌流障害の存在等を考えると、術直後の管理に問題を残した可能性が考えられる。

marginal heart の移植に関しては、その成績が non-

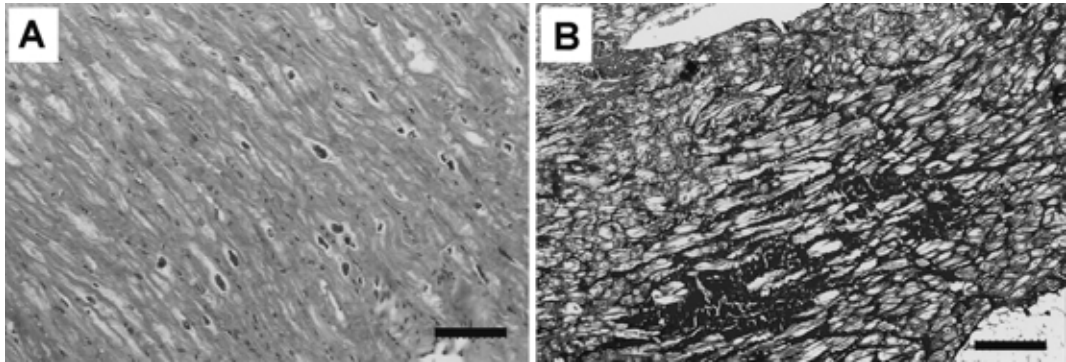


図5 心筋組織像

A; 心筋細胞の一部肥大と核の異形成を認める。bar; 100  $\mu$ m (Hematoxylin-eosin 染色,  $\times 100$ )

B; 広範な線維化を認める。bar; 50  $\mu$ m (Azan 染色,  $\times 40$ )

marginal のものと同等であることから積極的に利用できるとしている報告が多い<sup>7,8)</sup>。本邦においても提供臓器は絶対的に少ない状況にあることから積極的な利用が望まれるが、臓器移植がようやく始まった我が国においては、今後症例を重ねていながらその適応と成績について検討していくことが必要と思われる。

術前管理については、本例では早期から  $\beta$ -遮断剤を使用した。心筋症による心不全に対する  $\beta$ -遮断剤の有効性は、成人では既に確立されたものとなっている<sup>9,10)</sup>が、小児の場合は未だ明らかではない。本例ではカルベジロールからメトプロロールに変更することにより心拍数が減少し、これが患児の症状を一時的に改善させたものと考えられる。用量が異なることから単純に比較することは困難であるが、心拍数の減少にはメトプロロールが有効であるかもしれない。

さらに本症例では、NYHA IV 度によるベッド上生活が長期に渡ったため、精神的ストレスから著しい情緒不安定になることが多く、その管理に難渋した。小児への移植が本格的に開始された場合、成人とは異なった小児期特有のカウンセリングや精神的ケアについても積極的に取り組んでいくことが重要と思われる。

### 結 語

本邦において法律下の脳死からの小児への心臓移植を経験した。Donor と recipient の著しい体重差は移植自体に大きな影響を及ぼさなかったが、心機能上の marginal donor であったことが術直後の血行動態不全から脳神経障害を併発した一因と考えられた。本邦

における小児の心臓移植においては、一刻も早く成人と同様の条件で移植が可能な状況になることを切望するものである。

稿を終えるにあたり、臓器提供の意志を示されましたドナーご本人とその御家族の皆様から御礼申し上げます。また移植前後に渡り、患児および患児の御家族を支えていただきました小児科病棟および関連部署のスタッフの皆様にも御礼申し上げます。

### 文 献

- 1) Matsuda H, Fukushima N, Sawa Y, Nishimura M, Matsumiya G, Shirakura R: First brain dead donor heart transplantation under new legislation in Japan. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 499-505
- 2) Hori M, Koretsune Y, Takemura K, Azuma J, Mikami H, Sano T, Nakata S, Matsuda H: Prognosis of patients with severe congestive heart failure referred to the cardiac transplant program. *Jpn Circ J* 1994; 58: 395-402
- 3) Boucek MM, Faro A, Novick RJ, Bennett LE, Fiol B, Keck BM, Hosenpud JD: The registry of the international society of heart and lung transplantation: Third official pediatric report-1999. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 1151-1172
- 4) Fullerton DA, Gundry SR, Alonso de Begona J, Kawauchi M, Razzouk AJ, Bailey LL: The effects of donor-recipient size disparity in infant and pediatric heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1314-1319
- 5) Fukushima N, Gundry SR, Razzouk AJ, Bailey LL: Growth of oversized grafts in neonatal heart

- transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995 ; 60 : 1659 1664
- 6 ) Reichart B : Size matching in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992 ; 11( 4 pt 2 ) : S 199 202
- 7 ) Alexander JW, Zola JC : Expanding the donor pool : use of marginal donors for solid organ transplantation. *Clin Transplant* 1996 ; 10 ( 1 pt 1 ) ; 1 19
- 8 ) Kron IL, Tribble CG, Kern JA, Daniel TM, Rose CE, Truwit JD, Blackburne LH, Bergin JD : Successful transplantation of marginally acceptable thoracic organs. *Ann Surg* 1993 ; 217 : 518 522
- 9 ) Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Johnson M, Silver MA, Gilbert EM, Hjalmarson A : Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993 ; 342 ; 1441 1446
- 10 ) Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Nakahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N : Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996 ; 94 : 2807 2816

### Heart transplantation for 8-year-old boy from brain-dead adult donor in Japan

Tohru Matsushita<sup>1)</sup>, Tomoko Kita<sup>1)</sup>, Takashi Miwatani<sup>1)</sup>, Tsubura Ishii<sup>1)</sup>, Asuka Nasuno<sup>1)</sup>, Yukiko Kado<sup>1)</sup>, Yoko Yoshida<sup>1)</sup>, Shintaro Okada<sup>1)</sup>, Koji Kagisaki<sup>2)</sup>, Hajime Ichikawa<sup>2)</sup>, Norihide Fukushima<sup>2)</sup> and Hikaru Matsuda<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of developmental medicine ( Pediatrics ) <sup>2)</sup>First department of surgery, Department of organ transplantation, Osaka university graduate school of medicine, Osaka, Japan

We experienced the heart transplantation for an 8-year-old boy with dilated cardiomyopathy from brain-dead adult donor. He suffered with the congestive heart failure( CHF )since 5 years of age and was admitted to our hospital at 7 years of age, because of the deterioration of CHF. Thereafter, his condition gradually worsened in spite of intensive medical treatments, and on 29 March 2000, the heart transplantation was performed from an adult donor. Although the body weight ratio of donor to recipient was 2.5, the operation was performed successfully without any problems. However, he had a sudden attack of the ventricular tachyarrhythmia immediately after operation and resulted in the brain damage, which seemed to be caused by hypoxia. Donor heart, which was a so-called marginal heart with depressed cardiac function, might be one of reasons caused this unexpected accident. Immunosuppressive therapy was continued using prednisolon, cyclosporine and mycophenolate mofetil and there are no signs of rejection until now. Now his cardiac condition is almost normal and he is doing rehabilitation.

This is the first case of heart transplantation for children in Japan. The size mismatch hardly affected on the operation and post-operative course, and there were no signs of acute rejection until now. In heart transplantation for children under our present condition, we are forced to use the marginal or size mismatched hearts. Further efforts to give a chance of transplantation to children will be necessary including an establishment of the new legislation.