

< Editorial Comment >

## 小児心臓移植の現状と問題点

東京女子医科大学日本心臓血圧研究所心臓血管外科 川合 明彦

わが国では脳死患者からの臓器提供は、15歳以上で臓器提供者の意思表示が書面で示されていることが必要条件とされているため、現時点では15歳未満の小児脳死患者からの臓器提供は行うことができない。一方レシピエントについて年齢制限はなく、医学的に可能であれば小児末期心不全患者においても15歳以上のドナーからの臓器提供によって心臓移植を行うことは可能である。このような状況下で8歳の拡張型心筋症(DCM)患者に対して成人脳死ドナーからの臓器提供によって心臓移植が行われた。ドナー、レシピエント間の体重差は、成人間の心移植では-20%~+30%が望ましいとされているが、本症例では+250%のドナー心が移植されている。今回のようなオーバーサイズドナーによる問題は、容積の限られた縦隔内に動静脈系、特に肺動脈と肺静脈の狭窄や屈曲、圧迫なしに吻合可能であるか、術後高血圧のコントロールが容易であるかという点にある。

一般的に小児では成人と体重が同等でも臓器そのものは小さく、大動脈、気管などの径も成人に比べて細いため、移植手術の際には吻合に工夫が必要となる。レシピエントにとって大きめの心臓は術前に肺高血圧を合併している場合は右心機能の面から有利であるが、体血圧の点からは、免疫抑制剤の副作用としての高血圧の合併もあるため術後血圧管理が大切となる。

本症例のドナーは臨床経過中に心停止、心肺蘇生を受けた経緯があり、心機能もやや低下したいわゆる marginal donorであったと報告されている。限られた時間と診断器材でこのような心臓の予備能を正確に評価することは不可能であり、本症例のようにレシピエントの重症度、緊急性からドナーの適応基準を拡大して移植手術を決断することは欧米においても同様に行われている。ただ本症例はサイズミスマッチと心機能低下という二つの障害を乗り越えねばならない移植であったことが術後の心停止の遠因とも考えられ、わが国の小児心臓移植のおかれた困難な現状を象徴しているともいえよう。

### I. 世界における小児心臓移植の現状

小児の心臓移植数は、1996年からほぼ一定となり年間350~400例で推移している。小児心臓移植の適応は、4342例の統計では、1歳未満では、先天性心疾患77.5%、心筋症17.3%であるが加齢と共に心筋症の比率が増加し11~17歳では心筋症63.9%となり成人の心臓移植と同様な疾患分布となる。1999年までの4410例において、1年生存率80%であるが1996年以降の症例では85%と改善している。この改善は主に術後6カ月以内の死亡の減少によるものであり周術期管理の改善の結果であると考えられている。また長期生存は9年生存率60%と報告されている<sup>1)</sup>。

### II. 小児心臓移植後の免疫抑制療法

心臓移植後の免疫抑制療法はサイクロスポリンまたはタクロリムス、アザチオプリンまたはマイコフェノレートに加えステロイドの3剤併用療法で行なわれる。特に急性期は免疫抑制剤の濃度は高く維持されステロイドの使用量も多い。小児ではサイクロスポリン、タクロリムスの代謝が成人に比べて早く、体重当たりでは成人の1.5~2倍の投与量が必要となることも多い<sup>2)</sup>。小児においてはステロイドによる成長障害が遠隔期において問題となる。11歳から17歳の心臓移植患者についてみると身長 $159.2 \pm 15.4$  cm に対し、移植2年後の身長は $159.6 \pm 13.3$  cm と身長増加を認めなかった。一方、体重は $52.2 \pm 18.5$  kg から  $61.5 \pm 21.9$  kg と有意な増加をきたした。このような影響から小児の移植では、ステロイドからの早期離脱を目標とした免疫抑制療法の調節が行われる<sup>3\*)</sup>。

### III. 小児心臓移植後の拒絶反応の診断と治療

急性拒絶反応の診断は成人と同様に右室心筋生検が確定診断として信頼できる唯一の方法である。心電図や

MRI による非侵襲的診断法は sensitivity , specificity とともに低く臨床では用いられていない . 心エコーによる診断は重篤な急性拒絶反応では心機能の低下から診断可能であるが , 早期の拒絶反応では sensitivity に欠けスクリーニング検査として用いることはできない<sup>5)</sup> .

#### IV . 感染症

小児心移植後の細菌感染の起因菌ペクトラムは成人と同様と考えられる .

ウイルス性感染症では , 免疫抑制療法下に様々なウイルスの初感染をきたすと症状が重篤化することが知られている . 麻疹 , 水痘は致命的な結果となることがあるため , 小児では移植前に未感染であれば移植前の予防接種が必須となる . ヘルペスウイルスによる肺炎は出血性肺炎となって重症化することがありまた側頭葉脳炎を続発することがあり経過観察が必要である . サイトメガロウイルス ( CMV ) 感染は心移植症例では , 胃腸炎で発症することがほとんどであるが , ガンシクロビルによる治療により致死的となることはない . Epstein-Barr virus ( EBV ) は非定型的悪性リンパ腫である post transplant lymphoproliferative disorders ( PTLD ) の原因と考えられている . 小児例では予後が悪いことが知られている . 成人では EBV 抗体は 50% で陽性であるのに対し , 小児では 10% と低値であり , 移植時に初感染する可能性が高い . 本来であれば EBV 陰性のレシピエントには EBV 陰性のドナーからの心移植を選択して行うことが望ましいがドナーの不足している現状ではそのような対応は不可能である . また急性期に OKT-3 を使用した症例や移植後 IL-6 レベルの高い症例で PTLD 発症の頻度が高いとの報告<sup>6)</sup>があり免疫抑制剤のプロトコールや術後管理によってこの致死的合併症の予防が可能となることを期待している .

#### V . まとめ

小児心移植の成績は成人に比し明らかに不良である . その原因は拒絶反応の診断に侵襲的方法が取りにくいこと , 免疫抑制剤服用のコンプライアンスが悪いこと , 感染性疾患が多いことが挙げられる . 移植前管理 , 術後合併症に対する広範な知識をもった専門医の育成が必要であろう .

#### 文 献

- 1) Boucek MM, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation : Fourth official pediatric report - 2000 J Heart Lung Transplant 2001 ; 20 : 39
- 2) R.W. Emery, L.W. Miller Ed. Handbook of Cardiac Transplantation Hanley & Belfus, INC. 1996 Philadelphia
- 3) Canter CE, Moorhead S, Saffitz JE, et al. Steroid withdrawal in the pediatric heart transplant recipient initially treated with triple immunosuppression. J Heart Lung Transplant 1994 ; 13 : 74 79
- 4) Leonard HC, O'Sullivan JJ, Dark JH. Long-term follow-up of pediatric cardiac transplant recipients on a steroid-free regime : the role of endomyocardial biopsy. J Heart Lung Transplant 2000 May ; 19( 5 ) : 469 472
- 5) Carrier M : Noninvasive assessment of cardiac transplant rejection : A critical look at the approach to acute rejection. Can J Surg 1991 ; 34 : 568
- 6) Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fischer SG. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with monoclonal antibody OKY-3 in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med 1990 ; 323 : 1723 1728