

成人ドナーより行った国内小児心臓移植の1症例 移植後1年の経過について

北 知子¹⁾, 松下 享¹⁾, 三輪谷隆史¹⁾, 角 由紀子¹⁾
吉田 葉子¹⁾, 岡田伸太郎¹⁾, 市川 肇²⁾, 福嶋 教偉²⁾
松田 暉²⁾

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学¹⁾, 機能制御外科学²⁾

Key words :

心臓移植, 拒絶反応, 免疫抑制療法,
移植心の適合

Heart Transplantation for Child from Brain-dead Adult Donor in Japan: One-year Follow-up after Transplantation

Tomoko Kita,¹⁾ Tohru Matsushita,¹⁾ Takashi Miwatani,¹⁾ Yukiko Kado,¹⁾ Yoko Yoshida,¹⁾
Shintaro Okada,¹⁾ Hajime Ichikawa,²⁾ Norihide Fukushima,²⁾ and Hikaru Matsuda²⁾

¹⁾Department of Developmental Medicine (Pediatrics), ²⁾Department of Surgery, Interventional Medicine Course,
Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

An 8-year-old boy with dilated cardiomyopathy underwent heart transplantation from a brain-dead adult donor and has been followed for one year since transplantation. Immunosuppressive therapy was initiated with cyclosporine, mycophenolate mofetil, and prednisolone. The former two agents were initiated six months after transplantation, with the target trough level of cyclosporine adjusted to 250-300 ng/ml. Acute rejection was monitored through frequent echocardiography and endomyocardial biopsy at routine intervals. No significant signs of rejection had appeared as of the end of the first posttransplantation year. Cardiac size was also monitored using echocardiography, because the donor-to-recipient weight ratio was 2.5. Left ventricular volume and mass decreased significantly after transplantation ($p < 0.02$), suggesting that the larger heart of the donor is adapting to the recipient's body size. This is the first case of heart transplantation for a child to be carried out in Japan. Further careful follow-up will be necessary, especially in regard to the management of rejection.

要 旨

拡張型心筋症の8歳男児に対して、体重比2.5の成人ドナーから心臓移植を施行し、術後1年にわたり免疫抑制療法、拒絶反応のモニタリングおよび心機能の経過と移植心の適合について検討した。

免疫抑制療法は、サイクロスポリン(Neoral®)・ミコフェノール酸モフェチル・プレドニゾロンの3剤併用で開始し、サイクロスポリンの血中濃度(トラフ値)の目標を250~300ng/mlとしてコントロールを行った。また拒絶反応のモニタリングは断層心エコー検査を中心に心筋生検を加えて行った。現在まで心筋壁の肥厚や心機能の低下を認めず、心筋生検もgrade 0からIaと明らかな拒絶反応は認めていない。

また、移植後の断層心エコー検査から、左室拡張末期容積および左室心筋重量が術後経過時間とともに有意に減少していくことが示され($p < 0.02$)、大きな移植心がレシピエントの体格に適合していくことが示唆された。拒絶反応を中心に今後も慎重な経過観察が必要と思われた。

はじめに

1999年2月28日「臓器移植に関する法律」に基づき、わが国で最初の脳死臓器移植が実施された¹⁾。1年後の2000年3月29日、本邦で初めて拡張型心筋症の8歳の

小児例に対して、脳死後成人ドナーからの心臓移植を行う機会を得た²⁾。本例ではドナーとレシピエントの体重差が大きいかことや、ドナー心がmarginal heartであったことなどが問題とされたが、術後1年になる現在まで拒絶反応もなく落ち着いた血行動態を示している。本

平成13年11月2日受付
平成14年8月19日受理

別刷請求先：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学D-5小児発達医学講座小児科学
北 知子

例の移植後約1年にわたる経過について、若干の考察を加えて報告する。

症 例

症 例：8歳男児。身長117cm，体重18kg。

診断名：拡張型心筋症。

現病歴：1歳時に心雑音を指摘され、精査にて拡張型心筋症と診断された。徐々に心不全状態が悪化し、最大限の内科的治療に対しても抵抗性となったため、2000年3月29日に体重45kgのドナーから心臓移植が施行された。ICU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、その後徐々に血行動態は改善したが低酸素血症によると思われる脳症の合併を認めた。

本症例の術後経過を、免疫抑制療法、拒絶反応のモニタリング、心機能の経過と移植心の適合の3点から検討を行った。

1. 免疫抑制療法

免疫抑制療法の経過をFig. 1にまとめた。移植後翌日からメチルプレドニゾロン(methylprednisolone, 20mg/day)と抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン(anti-human thymocyte immunoglobulin, 180mg/day)の静脈内投与を行った。術後9日目からアザチオプリン(azathioprine: AZP, 20mg/day)を開始したが、肝・腎機能の悪化を認め2日後にはAZPをミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil: MMF, 500mg/day)に変更した。サイク

ロスポリン(cyclosporine: CyA)は心機能が改善してきた術後9日目から10mg/dayで開始し、徐々に増量して服薬前血中濃度(トラフ値)を250~300ng/mlを目標にコントロールを行った。メチルプレドニゾロンは術後28日目から経口プレドニゾロン(prednisolone: Pred, 10mg/day)に変更して約2カ月間で2mg/dayまで漸次減量し、その後同量を約3カ月続けた後中止した。以後はCyAとMMFの2剤で免疫抑制療法を続けているが、術後1年の現在まで明らかな拒絶反応を認めていない。

2. 拒絶反応のモニタリング

拒絶反応のモニタリングは、主に心臓断層超音波検査(断層心エコー)と心筋生検にて行った。断層心エコーでは、心筋壁の輝度の変化や心筋の壁厚、心機能を観察項目とした。術後3週間は連日施行し、以後2カ月までは週2回、5カ月までは週1回、6カ月以降は月に2回の割合で施行した(Fig. 2)。術後1年になる現在まで心筋壁の肥厚や心機能の低下などの拒絶反応を示唆する所見は得られていない(Fig. 3)。

一方、初回の心筋生検は移植後12日目に行い、術後2カ月までは2週に1度、3~6カ月までは月に1度の割合で施行した。初回の判定はgrade IIであったが、以降はgrade 0からIaと拒絶反応を疑う所見は認めなかった。移植後1年目の心筋生検もgrade Iaと安定している(Fig. 2)。

3. 心機能の経過と移植心の適合

本例では、大きな心臓を移植したことによる術後の

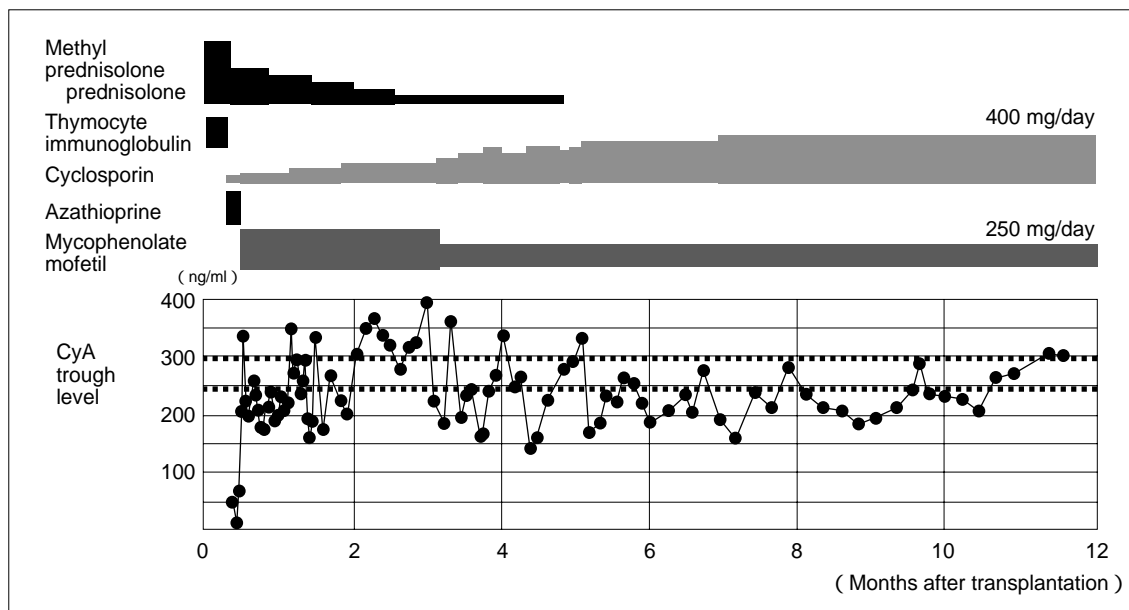


Fig. 1 Immunosuppressive therapy after transplantation.

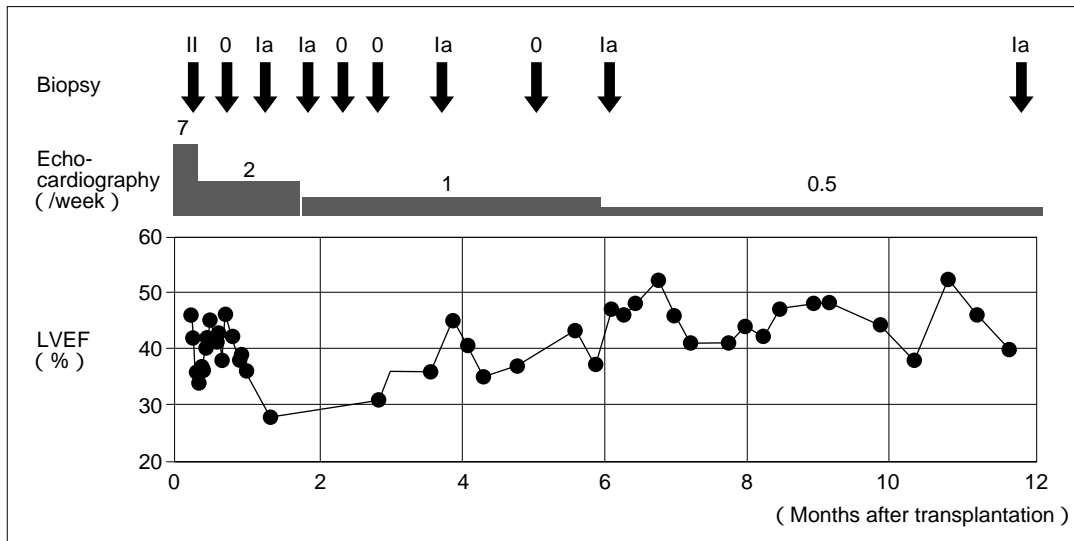


Fig. 2 Grade of histologic rejection and left ventricle ejection fraction after transplantation.

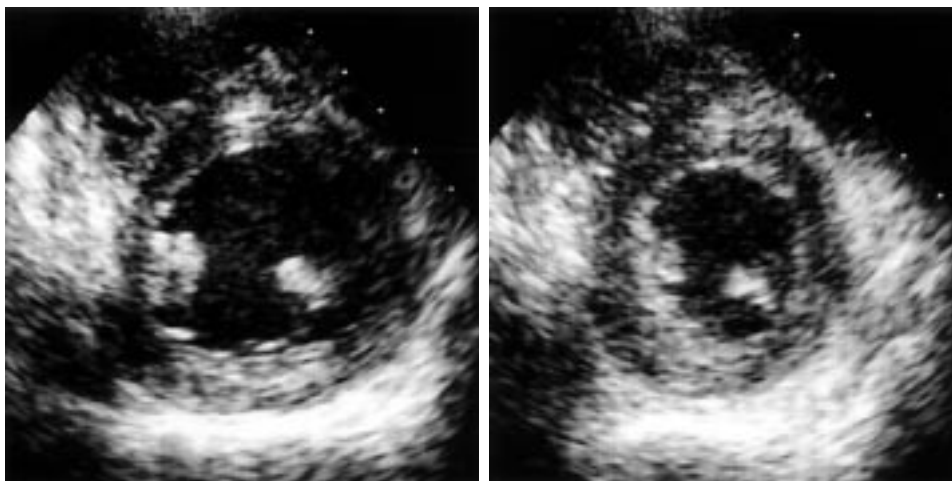


Fig. 3 Echocardiography at one year after transplantation.
A End-diastole
B End-systole

高血圧が危惧された。事実、術後の血圧は徐々に高くなり、収縮期血圧が160mmHgに達するようになったため、術後14日目よりニカルジピン(0.5mg/kg/min)を開始して血圧の調整を図った。その後ニフェジピン(24mg/day)の内服に切り替え、現在は収縮期血圧100~120mmHg前後で安定している。また術後急性期の心停止状態から心機能は徐々に改善し、術後5カ月ころから現在まで安定した心機能を維持している(Fig. 2)。心移植後11カ月時に施行した心臓カテーテル検査では、左室拡張末期圧は4mmHg、左室駆出率は55%、心拍出係数は5.0 l/min/m²と高心拍出状態であるが心機能に問題はない(Table)。

次に移植心の適合について検討した。断層心エコー

によるmodified Simpson法³から得られた左室拡張末期容積(LVEDV)と左室心筋重量(LVM)の経時変化を検討した。その結果、術後3カ月時・5カ月時・11カ月時の3つの期間で各々連続する4回の検査を抽出して結果を平均すると(平均±標準偏差)、LVEDV 96.4±3.9, 82.7±3.0, 79.4±7.9ml, LVM 114.8±7.9, 103.6±7.5, 87.6±4.6gとともに有意に減少していくことが示された(p<0.02)(Fig. 4)。また、左室心筋重量/左室拡張末期容積比(LVM/LVEDV)は有意な変化を認めなかった。

考 察

小児に対する心臓移植は、欧米ではすでに確立された治療法であるが、5年生存率は成人と同様に約70%と

必ずしも良好とは言いがたい⁴⁾。この生存率に最も大きな影響を与えているのが拒絶反応である。拒絶反応に対する免疫抑制療法は、従来からさまざまな薬剤が試みられ、1983年に導入されたCyA, AZP, Predの3剤併用療法が拒絶反応の抑制効果を飛躍的に向上させた⁵⁾。最近では、リンパ球の増殖をより選択的に抑制するMMF⁶⁾やタクロリムス⁷⁾なども試みられている。本症例でも当初はCyA, AZP, Predの3剤併用を行ったが、AZPで腎機能障害が出現したためにAZPをMMFに変更し、移植後6カ月からはCyA(400mg/day)とMMF(250mg/day)の2剤で拒絶反応をコントロールしている。CyAのトラフ値のモニタリングが免疫抑制のコントロールに有用とされていることから⁸⁾、われわれも他施設の基準を参考に250~300ng/mlを目標とした⁹⁾。目標とするトラフ値は施設や移植臓器により異なった値が報告されている¹⁰⁾。使用薬剤や副作用の出現によりトラフ値の設定を下げることも可能とされているが^{11,12)}、個々の症例により検討されるほうが望ましい。われわれの症例においても移植後6カ月ころからはトラフ値が目標を下回るようになったが断層心エコーなどでの評価で明らかな問題を認めず、現在では腎機能障害への配慮から移植1年後よりCyAを減量して目標トラフ値を150~200ng/mlに下げ、MMFを増量(500mg/day)して経過を追っている。

次に、心移植後の患者をフォローするうえで重要なのが拒絶反応の早期診断である。現時点で拒絶反応の

診断に最も信頼性が高い検査は心筋生検による組織診断であるが、患者が小児の場合は侵襲的検査となり危険度も高い。Tantengcoら¹³⁾は、小児心移植後の心筋生検で中等度以上の拒絶反応を来した症例では、断層心エコー検査で有意に心筋重量の増大および心機能の低下を認めたとしており、同検査が移植心のモニタリングに有用であると報告している。本例においても、断層心エコーを頻回に行うことにより拒絶反応の早期診断を試みたところ、現在まで明らかな指標の変化はなく、断層心エコーと心筋生検による組織検査の結果に乖離も認めていない。症例を重ねて検討する必要があるが、小児の心移植例に断層心エコーを繰り返し施行

Table Cardiac catheterization(11 months after transplantation)

	Pressure(mmHg)	SaO ₂ (%)
RA	(2)	75
RV	37/edp 1	
MPA	35/10(22)	72
PCW	(8)	
LV	136/edp 4	
Ao	142/83(111)	94
LVEDV	174% of normal	
LVEF	55%	
CI	5.0 l/min/m ²	

() mean

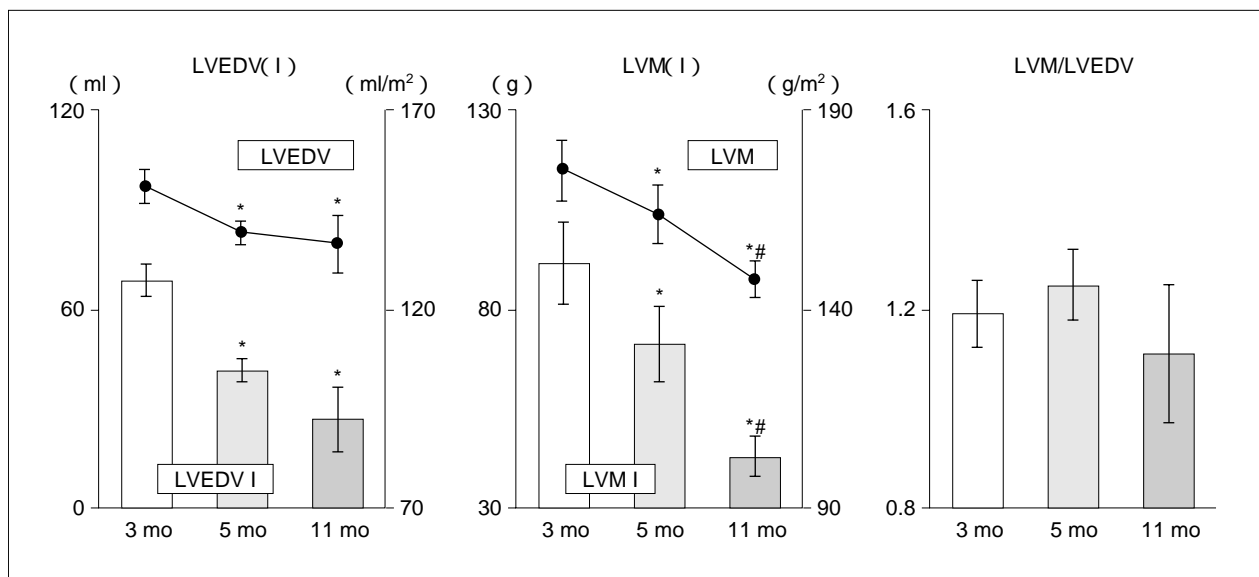


Fig. 4 Histograms showing changes in left ventricular volume, mass, and mass-volume ratio. LVEDVI: left ventricular end-diastolic volume index(ml/m²) LVM I: left ventricular mass index(g/m²) *: p<0.02 vs. 3 months(ANOVA), #: p<0.02 vs. 5 months(ANOVA)

することは、拒絶反応をモニタリングしていくうえで有用であると思われる。

本症例のように大きい心臓が移植された場合、相対的な高心拍出の状態となることから高血圧や脳出血などのいわゆるbig heart syndrome¹⁴が問題となる。本症例でも、術後急性期の著しい心機能不全から回復するとともに高血圧を認めたが、降圧剤により良好にコントロールすることができた。現在も降圧剤を服用中であるが、移植後の高血圧はレニン-アンジオテンシン系の関与や腎機能障害、あるいは薬剤の影響などさまざまな因子により長期間認められることもあり^{5,15}、薬剤の減量は慎重に行う必要があると思われる。

大きな移植心がレシピエントの体格に適合していく過程については、心室容積および心筋重量自体が徐々に減少する¹⁶、あるいは体格が成長するまで主に心筋重量が小さくなり体格と心臓がマッチした時点で心臓が体格とともに成長する¹⁷という報告がある。われわれの症例においては、移植後5カ月ころにはまず心室容積が小さくなり、その後心筋重量が減少していく経過を認めた。また、体表面積で除した指数では両指数とも時間経過とともに順調に減少してきており、移植心がレシピエントに適合していく過程を確認することができた。

まとめ

小児への脳死後心臓移植の1例を経験し、その移植後1年間の経過を追った。頻回の断層心エコーにより拒絶反応の早期発見に努めながら、多剤併用による免疫抑制療法を行い、現在まで明らかな拒絶反応は認めない。また、移植された大きな心臓が時間経過とともにレシピエントに適合していくことが示唆された。拒絶反応を中心に今後も慎重な経過観察が必要と思われる。

【参考文献】

- 1) Matsuda H, Fukushima N, Sawa Y, et al: First brain dead donor heart transplantation under new legislation in Japan. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 499-505
- 2) 松下 享, 北 知子, 三輪谷隆史, ほか; 小児に対する国内脳死後心臓移植の1症例: 日小循誌 2001; 17: 738-743
- 3) Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, et al: Assessment of left

- ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation* 1979; 60: 760-766
- 4) McGiffin DC, Kirklin JK, Naftel DC, et al: Competing outcomes after heart transplantation: A comparison of eras and outcomes. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 190-198
- 5) Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BN, et al: The registry of the international society for heart and lung transplantation: Sixteenth official report--1999. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 611-626
- 6) Mathieu P, Carrier M, White M, et al: Effect of mycophenolate mofetil in heart transplantation. *Can J Surg* 2000; 43: 202-206
- 7) Herzberg GZ, Rossi AF, Courtney M, et al: Usefulness of tacrolimus versus cyclosporine after pediatric heart transplantation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 541-543
- 8) Kahan BD: Immunosuppressive therapy with cyclosporine for cardiac transplantation. *Circulation* 1987; 75: 40-56
- 9) Loma Linda International Heart Institute: Pediatric heart transplantation protocol. 1997: 31-32
- 10) Khauli RB, Wilson JM, Baker SP, et al: Triple therapy in cadaveric renal transplantation: Role of induction cyclosporine and targeted levels to avoid rejection. *J Urol* 1995; 153: 1805-1809
- 11) el Gamel A, Keevil B, Rahman A, et al: Cardiac allograft rejection: Do trough cyclosporine levels correlate with the grade of histologic rejection? *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 268-74
- 12) Aleksic I, Baryalei M, Busch T, et al: Improvement of impaired renal function in heart transplant recipients treated with mycophenolate mofetil and low-dose cyclosporine. *Transplantation* 2000; 69: 1586-1590
- 13) Tantengco MV, Dodd D, Frist WH, et al: Echocardiographic abnormalities with acute cardiac allograft rejection in children: Correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S203-S210
- 14) Reichart B: Size matching in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: S199-S202
- 15) Brozena SC, Johnson MR, Ventura H, et al: Effectiveness and safety of diltiazem or lisinopril in treatment of hypertension after heart transplantation. Results of a prospective. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1707-1712
- 16) Shirali GS, Lombardo F, Beeson WL, et al: Ventricular remodeling following infant-pediatric cardiac transplantation. Does age at transplantation or size disparity matter? *Transplantation* 1995; 60: 1467-1472
- 17) Fukushima N, Gundry SR, Razzouk AJ, et al: Growth of oversized grafts in neonatal heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1659-1664