

## 当院における小児末期の心不全に対する機械的循環補助 ならびに心臓移植の経験

福嶋 教偉<sup>1)</sup>, 宮本 裕治<sup>1)</sup>, 大竹 重彰<sup>1)</sup>, 西村 元延<sup>1)</sup>  
市川 肇<sup>1)</sup>, 松宮 護郎<sup>1)</sup>, 北 知子<sup>2)</sup>, 松下 享<sup>2)</sup>  
白倉 良太<sup>3)</sup>, 松田 暉<sup>1)</sup>

## Key words :

小児心臓移植, 渡米移植, 機械的循環補助, 左心補助人工心臓

大阪大学大学院医学系研究科臓器制御外科学<sup>1)</sup>,  
小児発達医学<sup>2)</sup>, パイオ臓器置換分野<sup>3)</sup>

### Single-center Experience of Mechanical Circulatory Support and Heart Transplantation in Children with End-stage Cardiac Failure

Norihide Fukushima,<sup>1)</sup> Yuji Miyamoto,<sup>1)</sup> Shigeaki Otake,<sup>1)</sup> Motonobu Nishimura,<sup>1)</sup> Hajime Ichikawa,<sup>1)</sup>  
Goro Matsumiya,<sup>1)</sup> Tomoko Kita,<sup>2)</sup> Toru Matsushita,<sup>2)</sup> Ryota Shirakura,<sup>3)</sup> and Hikaru Matsuda<sup>1)</sup>

Departments of <sup>1)</sup>Surgery and <sup>2)</sup>Pediatrics, <sup>3)</sup>Division of Organ Replacement, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

**Background:** To investigate the roles of mechanical circulatory support (MCS) and heart transplantation (HTx) in treatment of children with end-stage cardiac failure in Japan, children who were referred to our HTx committee from August 1990 to June 2002, were retrospectively reviewed from the clinical records.

**Patients:** Subjects were 19 children (11 boys and 8 girls) whose mean age was 9.5 years. The underlying cardiac diseases in these patients were dilated cardiomyopathy (DCM) in 10, hypertrophied cardiomyopathy (HCM) in 3, restrictive cardiomyopathy (RCM) in 2, and others in 4.

**Results:** Thirteen cases (DCM 9, RCM 2, others 2) were considered to be HTx candidates. Of the 13, 5 were registered to the Japanese Organ Transplantation network (JOT) and 8 to the United Network for Organ Sharing (UNOS). Although we planned to send 7 children to the U.S., 2 died before registration and 5 were registered to UNOS. While awaiting HTx, 6 children required MCS [4 with left ventricular assist device (LVAS) and 2 with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)]. The rate of freedom from MCS or death at 1 year was 39.2%. Of 6 patients with MCS, 3 underwent HTx (2 with LVAS and 1 with ECMO), while 2 died before HTx (1 with LVAS and 1 with ECMO). Seven patients underwent HTx (1 in Japan and 6 in the U.S.), and all have been well since HTx. Five patients defined as non-HTx candidates have remained alive through alternative therapies.

**Conclusions:** Although HTx candidates showed very poor prognoses without HTx, all HTx recipients survived and showed good quality of life after HTx. LVAS serves as a good bridge treatment to HTx in children with end-stage cardiac failure, if the patient is large enough to adopt LVAS.

### 要 旨

当院で心臓移植 (HTx) の適応を検討された小児例を対象に、わが国における小児期の機械的循環補助 (MCS) と HTx の役割を検討した。

対 象：1990年以來当院HTx検討会で検討した小児19例。年齢は平均9.5歳。男児11例。原疾患は、拡張型心筋症 (DCM) 10例、肥大型心筋症 (HCM) 3例、拘束型心筋症 (RCM) 2例、その他4例。

結 果：13例をHTx適応と判定 (DCM 9例, RCM 2例, その他2例)。国内で5例, 海外で8例ネットワークに登録。MCSを6例 [左心補助人工心臓 (LVAS) 4例, ECMO 2例] に装着した。7例HTx (ブリッジ3例: 国内1例, 渡米6例) を施行し, 全例生存中である。HTx非適応と判定された5例は代替治療が奏効し全例生存中である。

結 語：HTx適応判定症例の予後は不良であったが, HTx施行例は7例すべて生存中であった。体格が許せばLVAS装着も積極的に施行すべきと考えられた。

平成14年12月9日受付

別刷請求先：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

平成15年5月19日受理

大阪大学大学院医学系研究科臓器制御外科学 福嶋 教偉

## 背景

小児の心不全についても成人同様にさまざまな内科的・外科的治療の開発に伴い、治療成績も向上した<sup>1)</sup>が、いまだにいかなる治療も無効で、心臓移植を必要とする場合があり<sup>2)</sup>、その待機中に機械的補助循環を必要とする場合がある<sup>3)</sup>。

欧米ではすでに小児においても心臓移植は末期的心不全患者の外科的治療として確立されているが、わが国では15歳未満は臓器提供の意思表示が認められないこと、成人においても非常にドナーが不足していること、わが国には6歳未満の脳死判定基準が認められていないことなどから、国内で小児、特に体格の小さい小児が心臓移植を受けられる可能性は極めて低いのが現状である。このような中で、当院ではわが国における小児心臓移植の実現に向けてさまざまな取り組みを行ってきた。ここでは、当院で重症心不全のため心移植適応を検討された小児例をretrospectiveに検討し、わが国における小児の末期的心不全に対する心臓移植治療、さらにはブリッジとしての機械的循環補助の役割について検討する。

## 対象

1990年8月～2002年6月までに当院の心臓移植検討会で心臓移植の適応評価を行った171例中18歳未満の19例(臓器移植に関する法律施行前4例)を検討の対象とした。評価時年齢は1～17歳(平均9.5歳)で、男児11例、女児8例であった。原心疾患は、拡張型心筋症(DCM)10例、肥大型心筋症(HCM)3例、左室低形成(HLH)2例、拘束型心筋症(RCM)2例、薬剤性心筋症1例、心筋炎後心筋症1例であった。NYHA IV度の既往例は13例であった。13例(DCM 9例、RCM 2例、薬剤性CM 1例、心筋炎後CM 1例)を心移植適応(rank A)、1例(HLH)を肺高血圧のため、心肺移植適応と判定した。他の2例(ともにDCM)を将来移植適応(rank B)、3例(すべてHCM)を代替治療があるため移植非適応(rank C)と判定した。

当院における心臓移植の適応基準は日本循環器学会移植委員会の基準<sup>4)</sup>に準じたものであり、法制定後は全例この委員会に評価を申請し、適応と判定されたもののみ適応とした(なお、申請した症例で非適応となった症例はない)。概略を示すと、従来の内科的治療・外科的治療を行っても長期また入院を繰り返す心不全、または致死的不整脈を有する小児で、高肺血管抵抗、肝腎機能障害などの除外項目を合併しないものを適応とした。

当院では、心臓移植適応と判定された小児に対し

て、臓器移植に関する法律施行前は渡米移植を、法律施行後は、体重15kg以上の小児は体重差3倍以内のドナーからの心移植がわが国でも可能<sup>5)</sup>と判断し国内移植を、体重15kg未満の小児は渡米移植を行う方針とした。海外渡航移植については、さまざまな倫理的問題・渡航資金の問題があるが、家族の希望があった場合には、患児の救命を第一と考え、可能な限り家族の意思に沿えるように検討した。

また、心不全が悪化し、カテコラミンの静脈内持続投与を行っても、循環が維持できない小児(尿量低下、血圧80mmHg以下、心係数2 l/min/m<sup>2</sup>以下などを認める場合)を機械的補助循環の適応とした<sup>3)</sup>。体重が25kg未満では人工心臓を装着できないので、extracorporeal membrane oxygenation(ECMO)を、25kg以上は国循環型左心補助人工心臓(LVAS)を、体表面積1.5m<sup>2</sup>以上はTCI-IP型LVASを選択した(Fig. 1)。国内移植が期待できない15kg未満の症例には機械的補助を施行しなかった。

統計学的検討は、予後の比較にLogrankテストを用い、p値が0.05未満となった場合を有意とした。

## 結果

Rank A(Fig. 2)の13例のうち、臓器移植法施行前の検討例は2例で、1例は渡米後UNOSに登録し心臓移植を受けた<sup>6)</sup>が、1例は渡米移植を希望せず心不全で死亡した。法施行後に検討した11例中5例を日本臓器移植ネットワーク(JOT)に登録(1例は国立循環器病センターに登録)したが、7例のうち1例は渡米後、国内登録を抹消してUNOSに登録(は家族の希望により渡米移植の準備を行い、2例が準備中に死亡したが、5例が渡米しUNOSに登録された)。

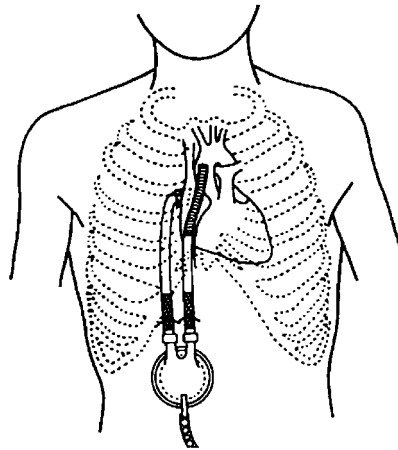
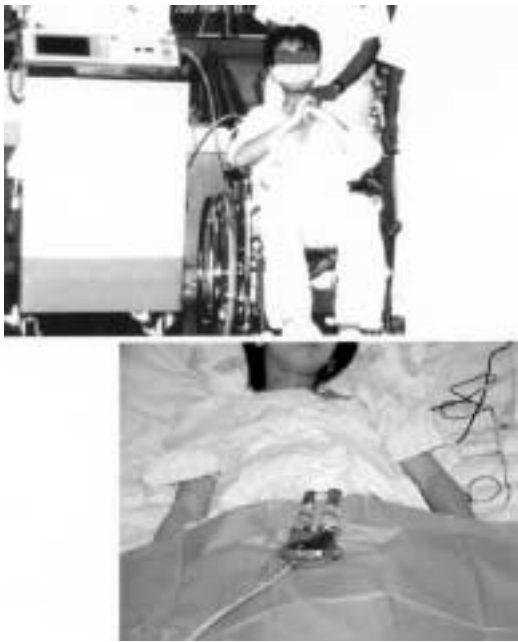
心肺移植適応と判定したHLHの1例は渡米準備中に死亡した。

Rank Bの2例はβ遮断剤治療下に生存中である。rank Cの3例(すべてHCM)は、2例に左室流出路狭窄解除術を、1例に除細動器埋込を行い、経過観察中である。

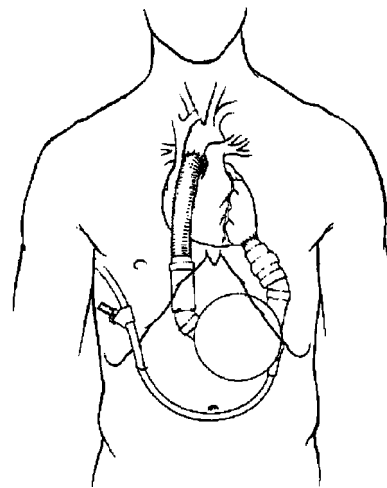
### 1. 機械的循環補助(ブリッジ)症例

Rank A症例の待機中に循環不全となり機械的循環補助を6例(国循環型LVAS 3例、TCI-IP型LVAS 1例、ECMO 2例)に装着した(Table 1)。rank A症例の1年の機械的補助・死亡回避率は39.2%であったのに対し、rank Aの1年生存率は72.7%であり、小児例でも機械的補助により有意に生存率が増加していた(Fig. 3)。

国循環型LVAS装着例3例中2例は装着後に渡米し心臓移植を施行したが、心筋炎の1例はLVAS装着後も心機能の回復がみられず、海外渡航準備中に脳出血で死亡



A NCV LVAS



B TCI-IP LVAS

A

B

Fig. 1 Left ventricular assist support.

A National cardiovascular center type

B TCI-IP type

した。TCI-IP型LVASを装着した1例は装着9カ月後の現在、国内で心臓移植待機中である。

当院でECMO装着した1例は装着後8日で多臓器不全で失った。渡米後、Loma Linda大学でECMOを装着した1例は、当日にドナーが見つかり心臓移植を施行した。

## 2. 心臓移植施行症例

10例をネットワークに登録(国内5例,海外6例:うち1例は国内登録後渡米しUNOSに登録)し,7例に心

臓移植(国内1例<sup>7)</sup>,海外6例<sup>6)</sup>(Table 2)を施行した。待機中に1例が心不全でECMO装着後に死亡し,2例は現在も待機中である(1例がTCI-IP型LVAS装着中)。

心臓移植後の免疫抑制剤はいずれも3剤併用療法で,シクロスポリンで開始されたが,症例4は拒絶反応のためタクロリムスに変更された。3例で当初アザチオプリンが使用されたが,症例1は肝機能障害のため,症例2は移植後冠動脈硬化症の進行予防のために,症例6は拒絶反応のため,ミコフェノール酸モフェチルに

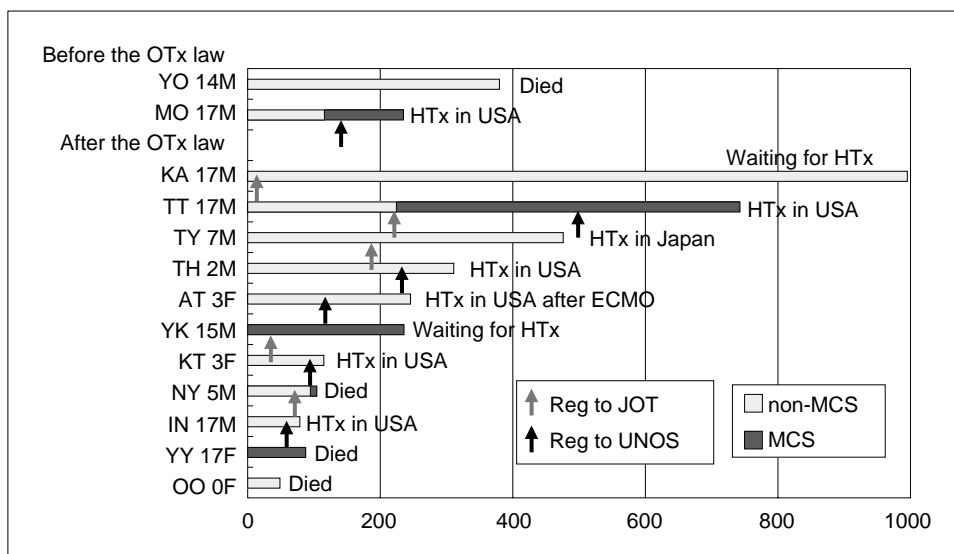


Fig. 2 Flow diagram of outcomes of rank A patients.  
 Pts: patients, OTx law: Organ Transplantation law, HTx: heart transplantation, Reg: registered, JOT: Japan Organ Transplant Network, UNOS: United Network for Organ Sharing, non-MCS: waiting without any mechanical circulatory support, MCS: waiting with mechanical circulatory support

Table 1 Patients with mechanical circulatory support

Patients with left ventricular assist support( LVAS )									
	Age	Sex	Wt( kg )	BSA( m <sup>2</sup> )	Disease	LVAS	Outcome		Support days
1	17	M	51	1.48	DCM	NCVC	Transplanted in USA	Alive	120
2	17	F	38	1.34	Postmyocarditis	NCVC	Stroke	Dead	85
3	17	M	49	1.49	DCM	NCVC*	Transplanted in USA	Alive	252
4	15	M	56	1.76	DCM	TCI-IP	Waiting for HTx	Alive	170

Extracorporeal membrane oxygenation( ECMO )									
	Age	Sex	Wt( kg )	BSA( m <sup>2</sup> )	Disease	ECMO	Outcome		Support days
1	3	F	12	0.56	DCM	ECMO#	Transplanted in USA	Alive	120
4	5	M	16	0.58	DCM	ECMO	Stroke	Dead	8

M: male, F: female, BSA: body surface area, DCM: dilated cardiomyopathy  
 \*: Implanted at National Cardiovascular Center  
 #: Implanted at Loma Linda Medical Center

変更された。当院で移植された症例<sup>17)</sup>では、拒絶反応を認めず、移植後6カ月目にプレドニンから離脱できたが、他の6例は継続中である。

経過期間1~10年で全例生存中である。渡米6症例中5例が帰国し、現在、1例が通園、2例が通学、2例が就業中である。

考 察

小児の心不全についてもβ遮断剤やアンジオテンシン

転換酵素阻害剤などの使用<sup>1)</sup>により、徐々にではあるが治療成績も向上してきている。しかし、いまだにかななる治療も無効で、機械的循環補助や心臓移植を必要とする場合があり、欧米では年間400例の小児心臓移植が行われている<sup>2,8)</sup>。

わが国においても心臓移植を必要とする小児は少なくない。1998年に西川ら<sup>9)</sup>によって小児心筋症の全国調査が行われたが、1993年1月から1997年末までに65施設で経験された心筋症症例は135例(DCM 96例, HCM

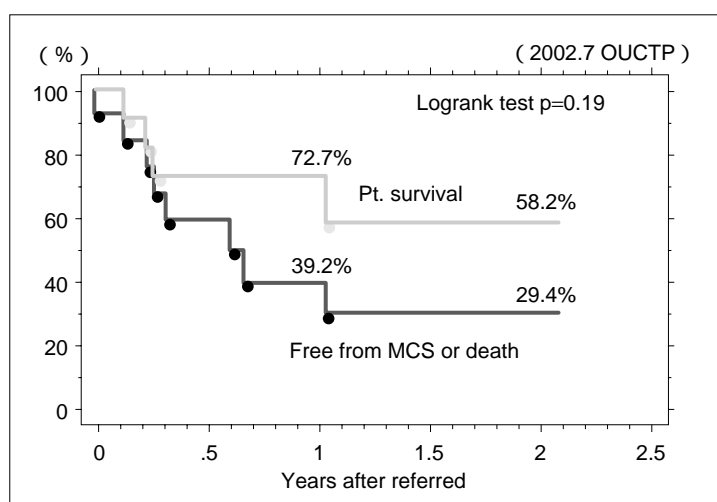


Fig. 3 Outcome of rank A patients.  
Pt: patient, MCS: mechanical circulatory support, OUCTP: Osaka University Cardiac Transplantation Committee

Table 2 Heart transplant recipients

Age( yr )	Sex	Disease	Current immunosuppressive regimen	Acute rejection	Status	Follow-up ( months )	
1	8	Male	DCM	CsA, MMF	None	School	34
2	17	Male	DCM	PRD, CsA, MMF	4( treated )	Working	123
3	17	Male	DCM	PRD, CsA, MMF	None	Working	52
4	3	Female	RCM	PRD, FK, MMF	1( treated )	School	32
5	2	Male	DCM	PRD, CsA, MMF	None	School	22
6	3	Female	RCM	PRD, CsA, MMF	None	At home	8
7	18	Male	DCM	PRD, CsA, MMF	None	USA	7

Case 1: transplanted in Japan, Cases 2-7: transplanted in USA

DCM: dilated cardiomyopathy, RCM: restrictive cardiomyopathy, PRD: prednisolone, CsA: cyclosporine, MMF: mycophenolate mofetil

12例, RCM 10例, その他17例)で, うち65例が経過中に死亡している。うち, 心臓移植の適応と判定された症例が61例(DCM 42例, HCM 8例, RCM 6例, その他5例)で, 45例がすでに死亡し, 1年生存率は32.5%で成人より予後不良であった。

本邦では15歳未満の意思表示が認められないため, 低年齢の小児の心臓移植の道は完全に閉ざされており, 海外渡航して心臓移植を受ける症例が漸増しているのが現状である。1988年から2002年10月末までに, 今回の6症例を含めて, 海外渡航心臓移植を受けた69例中, 18歳以下の症例は37例(男児18例, 女児19例: 1歳以下9例, 2~9歳13例, 10歳以上15例: 法施行後23例)で, DCM26例, RCM7例, 川崎病2例, 先天性心疾患2例であった<sup>10)</sup>。急性期に2例(拒絶反応, 多臓器

不全), 遠隔期に3例(移植心冠動脈硬化症, 脳内出血, 脳梗塞)で死亡し, 2例で再心臓移植が施行されているが, 1年生存率93%, 5年および10年生存率は86%で, 移植時年齢で差はなかった。現在, 生存例全例が就学または就職している。

なお, 小児例では体重差が大きいドナーからの心臓移植も可能であり, 当院では15kg以上の小児例も家族の希望に応じて日本臓器移植ネットワークに登録している。これまでわが国でも10歳未満の症例3例(いずれもDCM)が登録され, 1例が待機中に心不全で死亡, 1例が補助人工心臓装着下に海外渡航移植を受け<sup>11)</sup>, 1例<sup>7)</sup>が当院で心臓移植を受け, とともに生存中である。

以上からも心臓移植適応症例の予後を考えると, 心臓移植がQOLならびに延命の点で優れた治療であるこ

とはいうまでもない。しかし、小児例でも心臓移植待機中に循環動態が不安定となり、機械的循環補助を必要とする場合が少なくない。今回の症例では、1年の機械的補助・死亡回避率は39.2%であり、成人よりも不良であった。したがって待機期間の極めて長いわが国においては、小児例でも機械的循環補助によるブリッジが重要な役割を持っている。

補助手段としては、体重が25kg以上あれば体外式LVASが装着可能であると考えられ、当院で2例<sup>2)</sup>、国立循環器病センターで6例<sup>5)</sup>、東京女子医科大学で1小児例に国循環型が、他の1小児例に東大型が装着されている。このLVASは体外式のため、感染、血栓の合併症を起こしやすく、4例が脳血管合併症で死亡している。しかし、国循環型LVAS装着後の5例が心臓移植(国内1例、渡米4例)を受けており、体格の小さな小児例では国循環型LVASは有用であった。合併症が少なく、活動性の高い補助人工心臓としてTCI-IP型LVASがあるが、埋込式であるため、体表面積で最低1.5m<sup>2</sup>必要である。当院でTCI-IP型LVASを装着した1例は、合併症もなく現在9カ月待機中である。TCI-IP型LVASは体格が許せば選択すべきであるが、保険適応となっていないため自己負担が必要となる点が問題である。

25kg未満の小さな小児ではLVASの装着は困難であり、ECMOが使用される。わが国ではドナー不足が深刻であり、待機期間が極めて長いので、当院の1例はECMO装着後8日目にドナーが現れることなく死亡したが、渡米症例では3例がECMO装着後に心臓移植を受け、全例生存中である。待機期間が欧米くらい短ければECMOもブリッジとして有効であろう。

#### 結 語

心臓移植適応と判定した症例の予後は不良で、1年の機械的補助・死亡回避率は39.2%であったが、心臓移植

施行例は7例すべて生存中であった。現在のわが国のドナー状況ではECMOでは心臓移植までたどり着くことはほとんど不可能であり、体格が許せばブリッジ目的のLVAS装着も積極的に施行すべきと考えられた。

#### 【参考文献】

- 1) 片山博視, 小野安生, 松下 享: 小児の慢性心不全に対するβ遮断薬療法の現状に関するアンケート調査結果. 日小循誌 2002; 18: 626-632
- 2) Boucek Jr. RJ, Boucek MM: Pediatric heart transplantation. Curr Opin Pediatr 2002; 14: 611-619
- 3) Duncan BW: Mechanical circulatory support for infants and children with cardiac disease. Ann Thorac Surg 2002; 73: 1670-1677
- 4) 松崎益徳, 篠山重威, 相澤義房, ほか: 慢性心不全治療ガイドライン 非薬物療法 心臓移植. Jpn Circulation J 2000; 64: 1071
- 5) Fukushima N, Gundry SR, Razzouk AJ, et al: Growth of oversized grafts in neonatal heart transplantation. Ann Thorac Surg 1995; 60: 1659-1664
- 6) 松田 暉, 金香充範, 正井崇史, ほか: 補助人工心臓装着下に渡米し心移植へのブリッジに成功した拡張型心筋症の1例. 日胸外会誌 1994; 42: 1984-1989
- 7) 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
- 8) Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, et al: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fifth Official Pediatric Report-2001 to 2002. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 827-840
- 9) 西川俊郎, 佐地 勉, 井埜利博, ほか: 小児期心筋症の全国調査. 日小循誌 2000; 16: 223-229
- 10) 福嶋教偉, 松田 暉: 本邦・世界における小児心臓移植の実態. 小児の心臓移植・肺移植. 東京, 日本医学館, 2003, pp64-71
- 11) 中谷武嗣, 笹子佳門, 花谷彰久, ほか: 国立循環器病センターでの経験. 今日の移植 2001; 14: 418-424