

小児心移植の遠隔期合併症についての検討

布田 伸一¹⁾, 岡島 清貴¹⁾, 生沼 幸子¹⁾, 下倉 和修¹⁾
 品川 亮¹⁾, 松岡 治¹⁾, 久保 豊¹⁾, 高杉絵美子¹⁾
 堀田 典寛¹⁾, 大塚 邦明¹⁾, 本間 哲²⁾, 伊藤けい子²⁾

東京女子医科大学東医療センター内科¹⁾, 小児科²⁾

Key words :

pediatric heart transplantation, cardiac allograft vasculopathy (CAV), post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD), renal dysfunction

Post-transplant Complications in the Late Stage of Pediatric Heart Transplantation

Shinichi Nunoda¹⁾, Kiyotaka Okajima¹⁾, Sachiko Oinuma¹⁾, Kazunobu Shitakura¹⁾,
 Makoto Shinagawa¹⁾, Osamu Matsuoka¹⁾, Yutaka Kubo¹⁾, Emiko Takasugi¹⁾,
 Norihiro Hotta¹⁾, Kuniaki Otsuka¹⁾, Satoshi Honma²⁾, Keiko Ito²⁾

Departments of ¹⁾ Medicine and ²⁾ Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo, Japan

Background: Post-transplant complications occurring in the late stage in Japanese pediatric recipients, including cardiac allograft vasculopathy (CAV), post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD), and renal dysfunction, were reviewed.

Subjects and Methods: The subjects consisted of 14 recipients (5 months to 13 years of age at transplantation; 4 girls, 10 boys). The longest follow-up period was 14 years. CAV was evaluated by routine coronary angiogram (CAG) and by coronary flow reserve (CFR) using ATP intravenous infusion (0.15 mg/kg/min).

Results: 1) Measurement of CFR by Doppler guide wire was performed even in an infant. 2) A decrease of CFR was seen in 2 recipients during the observation period. The recipient (5 months old at transplantation) who showed a decrease of CFR from 2.9 at year 6 to 1.4 at year 7 post-transplantation suddenly died 3 months after the examination, although CAG before death showed irregularity only at the distal portions. In another case (12 years old at transplantation) whose CFR had gradually decreased to 1.2 from 1.5 at year 5 post-transplantation with congestive heart failure was listed for re-transplantation in Japan. 3) PTLD was seen in 2 recipients. These 2 cases were EB-virus related. One patient had developed T-cell type lymphoma at 4 years after transplantation and eventually died at 7 years post-transplantation. The other patient had the B-cell type, and the administration of rituximab was effective. 4) Renal dysfunction had appeared by 2 years post-transplantation, but recovered thereafter.

Conclusion: Attention should be paid to CAV, PTLD, and renal dysfunction in the post-transplant care of recipients in the late stage of pediatric heart transplantation.

要 旨

目 的：小児心移植後の遠隔期管理について自験例(日本人)で検討した。

対象と方法：対象は14例(移植時5カ月～13歳, 男児10例, 女児4例, 最長観察期間は14年)。移植心冠動脈病変(cardiac allograft vasculopathy: CAV)は冠動脈造影とATP負荷による冠動脈予備能(coronary flow reserve: CFR)で判定し, 一部(5例)には血管内超音波法を併用した。移植後リンパ増殖性疾患(post-transplant lymphoproliferative disorder: PTLD)および腎機能障害についても検討した。

結 果：1) CFR測定は全例に施行できた。2) 2例でCFRは著明低下し, 1例(移植時5カ月)はPTLDにより免疫抑制薬を減量され, 移植後7年目にCFR 1.4と低下し3カ月後に突然死した。ほか1例(移植時12歳)は, 移植後3年目よりCFR低下, 5年目にはCFR 1.2～1.5となり心不全が出現し再移植適応と判定された。3) 2例にEBウイルス関連PTLDを認め, 1例は生後5カ月に移植され4年目に出現したT細胞リンパ腫でCAVにて突然死した。ほか1例はB細胞リンパ腫でrituximabが奏効した。4) 腎機能障害は術後2年目までは低下したが免疫抑制薬減量とともに回復した。

総 括：心移植後遠隔期に問題となるCAVやPTLD, 腎機能保持にも移植後早期から念頭においた免疫抑制薬調節が重要である。

平成18年1月30日受付
 平成18年7月10日受理

別刷請求先：〒116-8567 東京都荒川区西尾久 2-1-10
 東京女子医科大学東医療センター内科 布田 伸一

はじめに

国際心肺移植学会の2005年の統計¹⁾によると小児心移植は、年間360件前後行われており、小児においても難治性の重症心不全患者に対する治療として、欧米においては確立されている¹⁾。わが国では、臓器移植法による縛りがあり、15歳未満はドナーになることができないため、体格の小さい小児の重症心疾患患者に対して心移植が行えない現状である。したがって諸条件が整った患者は、その活路を海外に求めて渡航するという現状である。

本稿では、わが国において小児心移植が行われるようになったときの準備として移植後遠隔期の問題点について、これまでの海外渡航心移植を施行した自験例から得られた結果をもとに報告する。

対象と方法

対象は、2005年7月時点で心移植から1年以上経過し、しかも経年的な観察ができていた小児心移植14例である。性別は男児10例、女児4例で、移植時年齢は生後5カ月～13歳までで、移植後最長経過症例は1991年に移植された当時7歳例²⁾で移植後の観察期間は14年であった。

移植前疾患の内訳としては、拡張型心筋症が8例、拘束型心筋症が5例、虚血性心筋症が1例であった。心移植術式は、全例同所性で、1991年～1999年に移植された14例中8例ではLower & Shumway法(biatrial anastomosis)にて行われ、2000年以降に移植された残り6例はbicaval anastomosisによって行われた。

心移植後の免疫抑制療法は、標準的三薬併用療法(シ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ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン)を行った。

全例に対して、毎年心移植日前後に、心臓カテーテル検査を含む移植心の精査に加え、腎機能を含む他臓器機能、感染状態、PTLDを含む腫瘍出現状態等を検査した。

心移植後遠隔期の検討項目の一つであるCAVの程度把握は、左冠動脈前下行枝、回旋枝、右冠動脈それぞれの通常の冠動脈造影所見に加え、それぞれのCFRの結果から判定した。CFR測定は、ドブラガイドワイヤー(ϕ 0.014インチ)(Cardiometrics社製)を左冠動脈前下行枝(AHA #6)、回旋枝(AHA #11)、右冠動脈(AHA #1)に挿入し、ATPを0.15mg/kg/分で静注負荷し、負荷前後のaverage peak velocityからhyperemic APV/baseline APVを計測し、その値をCFRとした。さらに、一部の症例には

血管内超音波検査(intravascular ultrasound: IVUS)を施行した。使用したIVUSカテーテルは、Ultra Cross 2.9Fまたは3.2F、またはAtlantis SR pro α Boston Scientific社製)を使用し、ガイドカテーテルは6Fまたは7Fのものを使用した。

結 果

1) CFR測定は、幼小児例を含む14例全例において経年的に安全に施行できた。CFRはATPの静注負荷を行い測定したが、ATP投与による副作用は全例で認められなかった。IVUSは14例中5例に施行でき、ドナー心の小さい残り9例には施行しなかった。

2) 14例中2例において経過観察中にCFRは著明に低下し、冠動脈造影でも冠動脈の壁不整を認めた。

この2例中1例(移植時5カ月)(Fig. 1)は、生後5カ月で心移植が行われた例である。心移植4年後の4歳半の時にリンパ腫(T細胞タイプ)を発症したため、化学療法に加え、免疫抑制薬の減量または中止を余儀なくされる状態が続いた。7歳で行われた2度の心臓カテーテル検査では、1度目(1998年8月10日)の冠動脈造影で認められた冠動脈の壁不整は、3カ月後に行われた2度目(1998年11月9日)で末梢部分での進行が一部認められただけであった。しかし1度目に認められた左室前壁のhypokinesisは2度目にはakinesisに進行しており、1度目の左冠動脈前下行枝(AHA #6)のCFR 2.9は、2度目に1.4と著明に低下していた。その後、本症例に対しては免疫抑制薬の増量等、さらなる変更を行ったが、3カ月後に突然死した。

ほか1例は17歳男性である(Fig. 2)。1983年に拘束型心筋症と診断され、2000年6月(12歳時)に米国で36歳黒人女性より心移植を受けた。移植後2カ月目で心停止を伴う液性拒絶反応を生じ、移植後にもかかわらず心エコーでは左室駆出率26%と心機能の低下を認め、その後左室駆出率は53%まで改善したが、移植2年後の冠動脈造影ではびまん性の壁不整を認めた。CAVの進行と診断し、免疫抑制薬を変更(ミコフェノール酸モフェチルをシロリムスへ変更)したが、移植3年後の2003年12月には高度房室ブロックを生じVDDペースメーカーが植え込まれた。その後もCFRは1.2へと低下し(Fig. 2A)、IVUSにて血管内膜肥厚を認め(Fig. 2B)、2004年6月からはIII音を聴取するようになった。2004年11月からは少量(1.5mcg/kg/min)のドパミン持続静注を必要とするようになり、同年12月本邦で第1例目となる再移植適応ありの認定を受けたが、2005年4月死亡した。

以上の2例以外の残り12例の症例では、CFRはいずれ

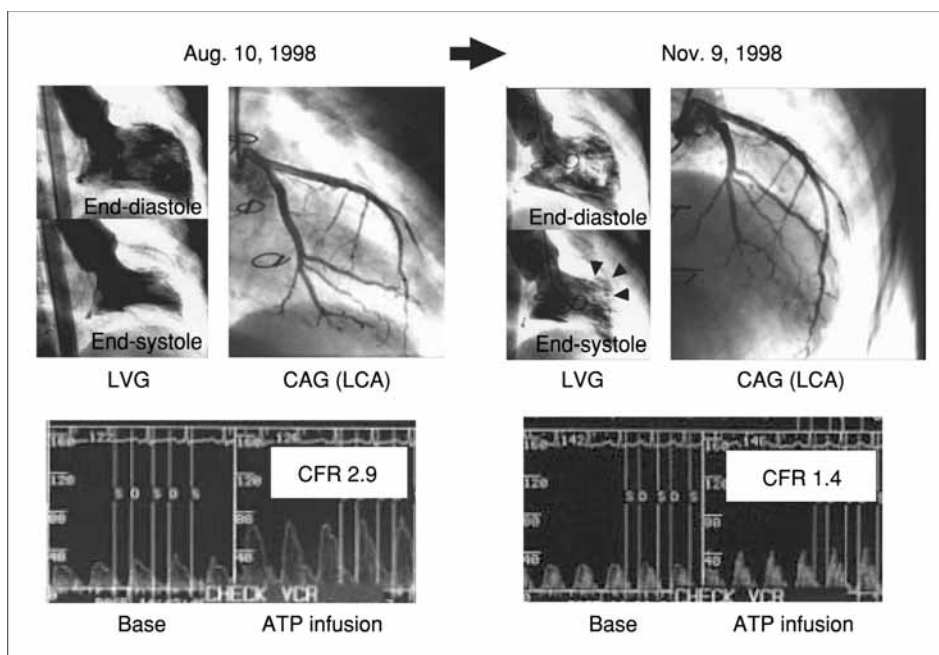


Fig. 1 Left ventriculogram, coronary angiogram (CAG), and coronary flow reserve (CFR) of the patient (5 months old at transplantation) in whom cardiac allograft vasculopathy had developed. There was no significant progression between 6th and 7th year post-transplant examinations of CAG; however, progression of hypokinesis of the left ventricular anterior wall had occurred. Significant decreases of CFR from 2.9 at year 6 to 1.4 at year 7 post-transplantation were simultaneously observed. This recipient suddenly died 3 months after the examination.

の冠動脈においても保たれていた。

3)移植後の腫瘍については、経過観察中2例においてPTLDが認められた。うち1例は生後5カ月に移植を受けた前述の症例で、移植後4年目にT細胞リンパ腫が出現し、化学療法と免疫抑制薬の減量中止でいったん寛解したが、その後再発した。もう1例は、5歳で拡張型心筋症に対して移植された例で、移植5年後にB細胞リンパ腫が出現した。両者ともEBウイルス関連であり、後者のB細胞リンパ腫に対してはrituximab投与が奏効しリンパ腫が消失した。

4)腎機能については、クレアチニンクリアランス(Ccr)にて経過観察したところ、移植後1年目から2年目でCcrの一過性の低下を認めたと、その後はいったん回復する傾向が認められた。しかし移植5年後あたりから再び低下の方向に転じる症例が認められた(Fig. 3)。

考 察

わが国において成人の心移植例は1999年の再開後、少しずつ症例が蓄積されるようになってきたが、小児においては臓器移植法によって15歳未満はドナーになれないという縛りのため、体格の小さい小児は心移植を代表とする脳死臓器移植が行えない現状である。こ

れらについては、法律の改正等を待たなければならないが、将来に今の法律が改正されて、わが国でも小児心移植が日常的に行われるようになれば、いずれ移植後遠隔期の問題点がクローズアップされてくると思われる。心移植後の遠隔期管理上の問題点としては、欧米の症例を中心とした国際心肺移植学会の報告¹⁾によると、小児においても成人同様、CAVが大きな問題となっており、さらにリンパ腫を代表とする悪性腫瘍、そして腎障害が報告されている。今回は、自験例(日本人)において心移植後遠隔期の問題点として、CAV、リンパ腫、腎障害について考察したい。

1. 移植心冠動脈病変(CAV)

CAVIは、心外膜冠動脈から心筋内冠動脈までびまん性に血管内膜の肥厚、内腔の狭窄を生じ、最終的に移植心は虚血に陥り廃絶する。国際心肺移植学会の統計によると、CAVは小児において移植5~6年後で20%の症例にその存在が確認されている¹⁾。これは成人での出現頻度(移植5~6年後で40%)²⁾に比べれば低い、小児のなかでは年長児のほうが乳幼児よりも出現頻度は高い¹⁾。

移植後は除神経状態となっておりCAVが進行しても

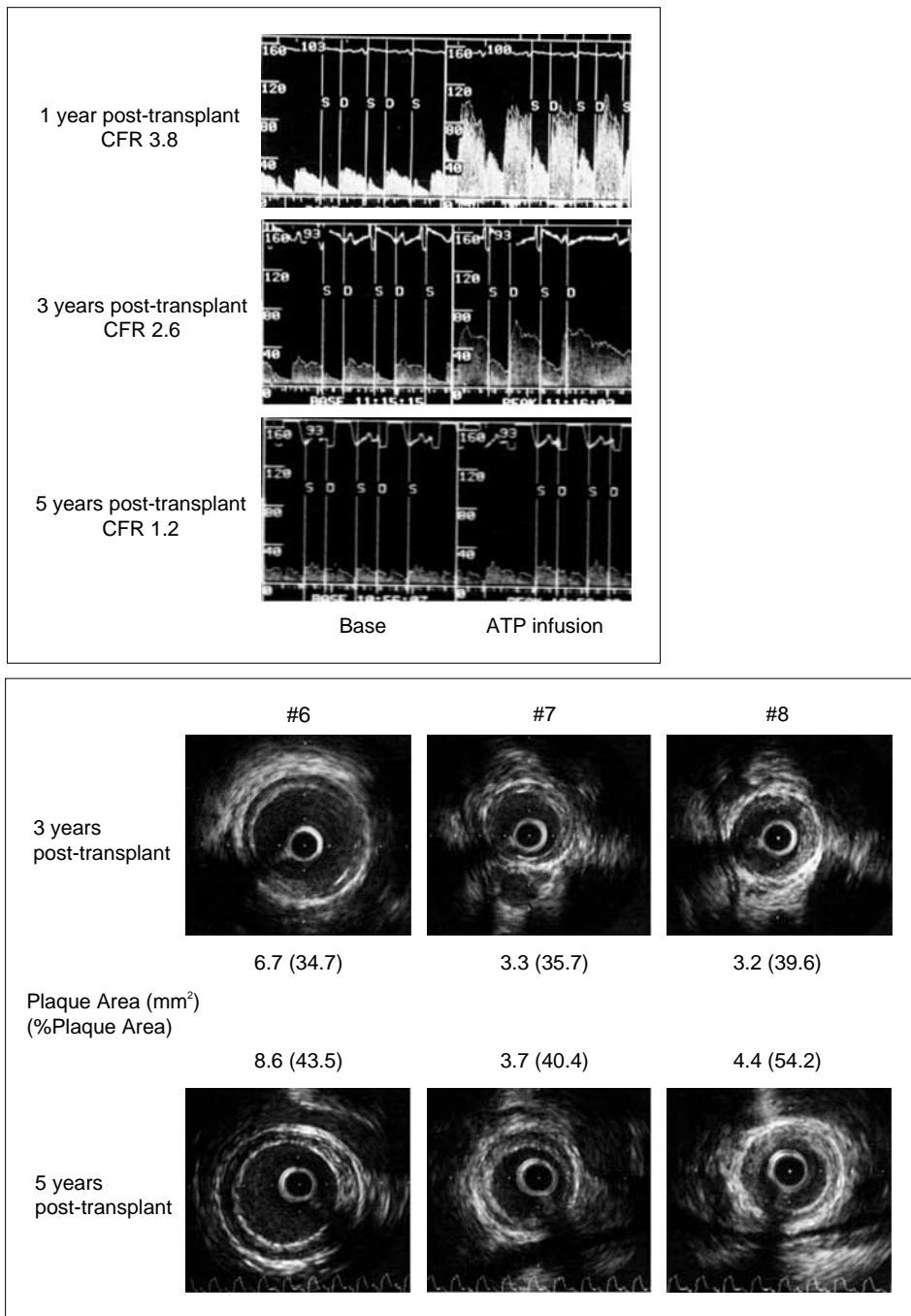


Fig. 2 Coronary flow reserve (CFR) (A) and intravascular ultrasound (IVUS) (B) of the patient (12 years old at transplantation) who showed significant development of cardiac allograft vasculopathy (CAV). IVUS showed slight progression of intimal hyperplasia, however, the severe decrease of CFR was observed.

A
B

自覚症状に乏しいため、定期的にその存在について検査していく必要がある。検査法としては、近位部の心外膜冠動脈の血管内膜肥厚に対してはIVUSによって確認できるが、小児の場合、ドナーの体格が小さい場合は、IVUSカテーテルによって血管内膜を損傷する危険

性が危惧される。それに対して、心筋内冠動脈の微小循環も含めたCFRの測定は、φ0.014インチのガイドワイヤーで測定可能なため体格の小さい小児例においても冠動脈内への挿入は容易である⁴⁾。筆者らは実際に経年的に小児例にCFR測定を行ってきたが、本研究の検

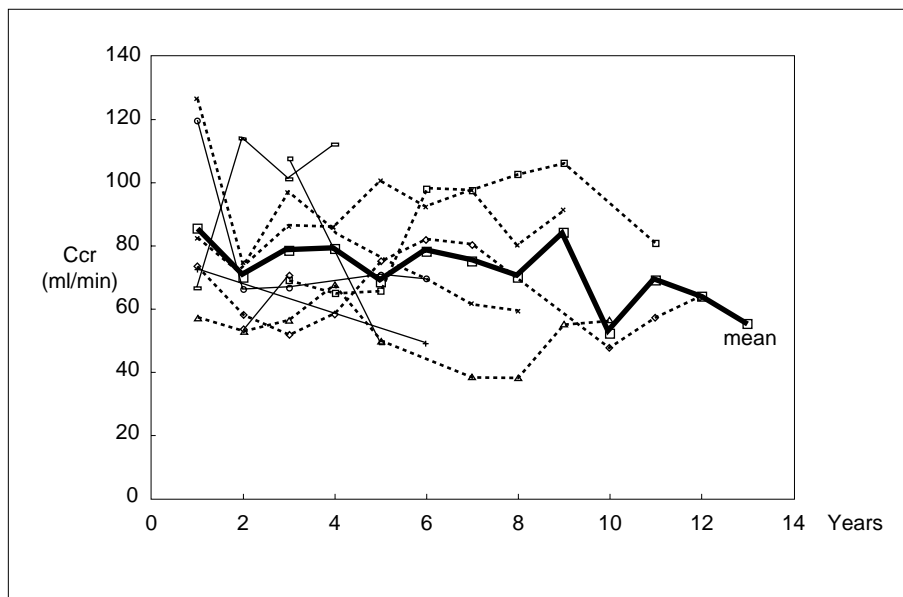


Fig. 3 Relationship between creatinine clearance (Ccr) and post-transplant periods in pediatric cases.

討症例においても全例で安全に施行できている。またCFR測定の際に用いたATP静注負荷の副作用も認められなかった。

今回のCFRの経過観察中に、2例において著明な低下を示し、Fig. 1の症例ではCFR 1.4と低値を呈した3カ月後に突然死し、Fig. 2の症例では、IVUSによる観察で冠動脈内腔が保たれていたもののCFRは著明に低下し、少量のカテコラミンを必要とする心不全症状を来すようになった。CAVは冠動脈狭窄をびまん性に障害するため、微小循環を含めた冠循環のびまん性障害を表すCFRの低下は、CAVの予後を規定する重要な因子であると考えられる。

本病変が出現し進展する原因としては、免疫学的要因と非免疫学的要因が考えられている⁴⁾。つまり、拒絶反応やサイトメガロウイルス(cytomegalovirus: CMV)感染等の免疫学的機序による血管内膜障害と、それに加え、移植手術時の再灌流障害やドナー心虚血、また高齢のドナー、ドナーの高血圧、移植後の高血圧、高脂血症、耐糖能障害等による血管内膜障害の両者が本病変を形成すると考えられている⁴⁾。

小児においてはドナーも小児例の可能性が高いため、年齢による血管内膜障害は成人の心移植例に比して全般的に少ないと考えられるが、前述のFig. 2の例においては、ドナーが36歳とレシピエントに比し年齢が比較的高く、CMV high riskであり、またドナーの死因はくも膜下出血であった。近年ドナーの死因が脳血管

障害の場合、カテコラミンの影響による血管内膜障害が生じやすく、そうでない場合に比してCAVの進行が早いことが指摘されてきており⁵⁾、この症例においては、移植時にすでに内膜の障害が存在していたことが予想される。

さらに本症例では、移植後早期に液性拒絶反応を来し心停止する重篤な状態に陥った。液性(血管性)拒絶反応は、CAV進行をより促すことは報告されており⁶⁾、心停止にまで至った循環不全は冠動脈内膜の障害をより助長させたものと考えられる。また、その後出現した移植後糖尿病(耐糖能障害)もCAV進展に関係したものと考えられる。

CAVに対する治療法としては、血管平滑筋増殖抑制作用をもつmTOR阻害薬(シロリムス、エベロリムス)が近年期待されている⁷⁾。CAVの狭窄病変はびまん性のため、冠動脈バイパス術や冠血管形成術は無効である。

2. 移植後の腫瘍

今回の検討中に2例でPTLDが認められた。両者ともEBウイルス関連であり、うち1例のB細胞リンパ腫に対してはrituximab投与によりリンパ腫が消失した。PTLDは成人より小児移植例で発症が多く⁸⁾、またほとんどがEBウイルス関連であり、EBウイルス量増加が発症のマーカーとして注意を払うべきであると思われるが、ウイルス量とPTLD発症の間に関係を認めないとする報告もある⁹⁾。

3. 腎機能障害

成人の心移植後遠隔期においては、腎機能障害は深刻な問題となり透析を必要とすることもある。小児においては成人ほどではないが、やはり注意を払うべき問題点であり、国際心肺移植学会の統計¹⁾でも移植後遠隔期の問題として挙げられている。

今回の自験例14例の検討においても、術後1年目から2年目のシクロスポリンやタクロリムスが比較的高濃度で推移している時期はCcrの低下を認めたが、その後はそれら免疫抑制薬の血中濃度が低下していくにつれて3年目、4年目は回復する傾向をみせた。しかしながら、その後移植7年目あたりから再び低下の方向に転じる症例が散見されるようになった。以上のことから移植後4年目くらいまでに、シクロスポリンやタクロリムスの血中濃度を十分に低下できるように拒絶反応を十分にコントロールしておくことが肝心である。

結 語

心移植後早期における成績は、シクロスポリンやタクロリムス、またミコフェノール酸モフェチル等の免疫抑制薬の使用法の向上もあり、国際心肺移植学会の統計によると、1年生存率は約80%とある程度満足すべき結果が得られている¹⁾。しかしながら、移植1年以降の遠隔期に注目すると、その後は右肩下がりの生存曲線を示し、毎年一定率で患者が亡くなっていく。この主原因が、いわゆる慢性拒絶反応といわれるCAVであり、さらに遠隔期には、このほかにリンパ腫を中心とする悪性腫瘍、また免疫抑制薬の腎毒性の蓄積にも注意しなければならない。

【参考文献】

- 1) Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighth official pediatric report - 2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 968-982
- 2) Nunoda S, Shaddy RE, Bullock EA, et al: The first pediatric Japanese case to undergo heart transplantation in the Utah Cardiac Transplant Program in the United States. *Jpn Circ J* 1993; 57: 873-882
- 3) Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second official adult heart transplant report - 2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 945-955
- 4) 布田伸一, 藤井千恵子, 堀田典寛, ほか: 心移植遠隔期における移植心冠動脈病変の検討. *脈管学* 2001; 41: 887-893
- 5) Mehra MR, Uber PA, Ventura HO, et al: The impact of mode of donor brain death on cardiac allograft vasculopathy: An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 806-810
- 6) Hammond EH, Yowell RL, Price GD, et al: Vascular rejection and its relationship to allograft coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: S111-S119
- 7) Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al: RAD B253 Study Group: Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 349: 847-858
- 8) Smets F, Sokal EM: Epstein-Barr virus-related lymphoproliferation in children after liver transplant: Role of immunity, diagnosis, and management. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 280-287
- 9) Benden C, Aurora P, Burch M, et al: Monitoring of Epstein-Barr viral load in pediatric heart and lung transplant recipients by real-time polymerase chain reaction. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 2103-2108