

## 小児心臓移植患者のフォローアップ QOLと問題点

小垣 滋豊<sup>1)</sup>, 福嶋 教偉<sup>2)</sup>, 那須野明香<sup>1)</sup>, 高橋 邦彦<sup>1)</sup>,  
青木 寿明<sup>1)</sup>, 成田 淳<sup>1)</sup>, 市森 裕章<sup>1)</sup>, 吉田 葉子<sup>1)</sup>,  
市川 肇<sup>2)</sup>, 澤 芳樹<sup>2)</sup>, 大園 恵一<sup>1)</sup>

Key words :  
pediatric heart transplantation,  
follow-up, complication, quality of life

大阪大学大学院医学系研究科小児科<sup>1)</sup>, 心臓血管外科<sup>2)</sup>

### Post-transplantation Complications and Quality of Life Following Pediatric Heart Transplantation

Shigetoyo Kogaki,<sup>1)</sup> Noriyoshi Fukushima,<sup>2)</sup> Sayaka Nasuno,<sup>1)</sup> Kunihiko Takahashi,<sup>1)</sup>  
Toshiaki Aoki,<sup>1)</sup> Jun Narita,<sup>1)</sup> Hiroaki Ichimori,<sup>1)</sup> Youko Yoshida,<sup>1)</sup>  
Hajime Ichikawa,<sup>2)</sup> Yoshiki Sawa,<sup>2)</sup> Keiichi Ozono<sup>1)</sup>

Departments of <sup>1)</sup>Pediatrics and <sup>2)</sup>Cardiovascular Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

**Background:** The number of pediatric recipients who have undergone heart transplantation abroad has been increasing because of difficulties in pediatric heart transplantation in Japan. Thus, long-term follow-up has become important in daily patient care in our country.

**Patients and Methods:** Seven patients who underwent heart transplantation (6 overseas, 1 in Japan) and were followed up at Osaka University Hospital were reviewed retrospectively, and post-transplant complications and quality of life were evaluated. Pre-transplantation diagnoses were DCM in 3, RCM in 3, and post-operative TGA in one.

**Results:** The longest follow-up period was five years (mean, 3.6 years). There were no deaths and no severe episodes of rejection. Major complications were renal dysfunction (1) and PTLD (2). Patients with PTLD were treated effectively with rituximab and everolimus. Somatic growth was within the normal range, but body size was relatively smaller for age. Cardiac function was normal, and no hypertension or coronary allograft vasculopathy were documented. All children older than 6 years were able to partake in school life.

**Conclusions:** The quality of life of all patients was improved after heart transplantation. In addition to close medical follow-up, it is necessary to understand and support good post-transplant health including growth, school life, and family health status.

#### 要 旨

背 景：国内での小児心臓移植は進まず，海外で移植を受け帰国する症例が年々増加しており，移植後のフォローアップが重要になっている。

対象と方法：大阪大学医学部附属病院で経過観察中の小児心臓移植後7例(渡航6，国内1)。原疾患は，拡張型心筋症3例，拘束型心筋症2例，完全大血管転位術後1例で，診療録の後方視的検討を行った。

結 果：移植後経過年数は1~5年(平均3年7カ月)，死亡例はなく1例を除き外来通院中である。学齢期4例は全員就学している。身長・体重ともやや小柄であるが成長はおおむね良好である。心機能に問題はなく，高血圧・移植後冠動脈硬化症の合併はない。1例で中等度の腎機能障害を認め，2例で移植後リンパ増殖性疾患の発症がみられた。

結 論：小児心臓移植後患者の生存率，QOLともにおおむね良好である。移植後のQOLを良好な状態で継続するには，医学的な慢性期管理とともに成長・発達への配慮や教育現場との連携も重要である。

平成18年6月15日受付  
平成18年9月29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小児科学 小垣 滋豊

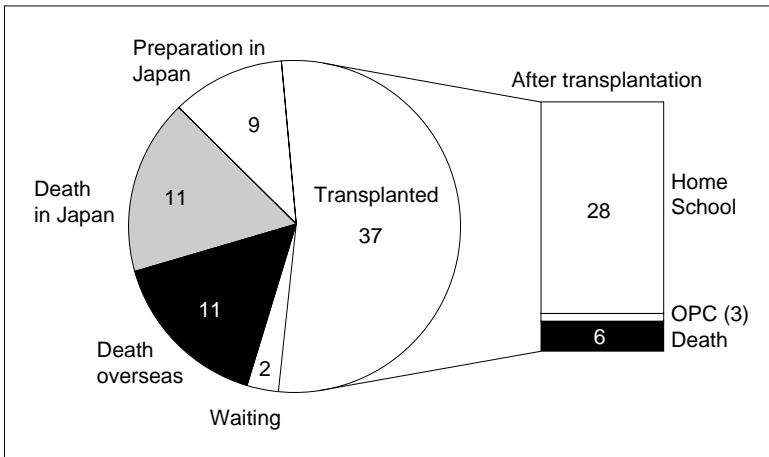


Fig. 1 Outcome of pediatric patients expecting to receive overseas heart transplantation. OPC: outpatient clinic

## はじめに

1997年に日本で臓器移植法案が制定されてから2005年6月末日までに、海外での心臓移植を希望した小児心疾患患者(18歳未満)は合計で70人に及んでいる。この内訳をみると22人(31%)が死亡(11人は渡航準備中に、11人は渡航した海外で待機中に死亡)、9人が日本で渡航準備中であり、2人が海外で待機中であった。70人中37人(53%)が海外での心臓移植を受けることができ、このうち移植後に6例が死亡、28例が日本に帰国、3例が海外滞在中であった(Fig. 1)。一方、日本国内での小児心臓移植実施は現在まで2例のみであり、2例とも現在生存している。このように日本国内での小児の心臓移植が進まない現状において、海外で移植を受け帰国する症例が年々確実に増加してきており<sup>1)</sup>、帰国後のフォローアップが実際の小児循環器診療のなかで無視できなくなっている。わが国においては小児の心臓移植後の経過観察についてまだ経験も少なく、日常診療で手探り状態にある部分があることも否めない。今回、大阪大学医学部附属病院で管理している小児心臓移植後症例のフォローアップの現状について報告し、そのなかで経験した問題点と今後の対策について検討した。

## 対象と方法

2005年6月現在、大阪大学医学部附属病院で経過観察している小児(18歳未満)心臓移植後症例は7例で、男児3例、女児4例である。移植適応となった心疾患は拡張型心筋症4例、拘束型心筋症2例、完全大血管転位症術後1例であり、6例が渡航移植(米国)で1例が国内移植(当院)である。移植時年齢は1~8歳(中央値3歳)、移植後経過観察期間は1~5年(平均3年7カ

月)で、現在の年齢は3~13歳(中央値6歳)である。各症例の診療録を後方視的に検討するとともに、両親に簡単な質問用紙を渡しその回答を検討した。

## 結 果

### 1. 移植前・後のQOLについて

心臓移植前の待機状態は、1例を除く6例が入院加療status 1であり、このうち2例は集中治療管理(人工呼吸管理および1例ではECMOも装着)を必要としていた。移植後の現在は、合併症(移植後リンパ増殖性疾患(post-transplant lymphoproliferative disorders: PTLD))のために入院中の1例を除き、就学年齢にある症例は全例通学しており、乳幼児症例は自宅あるいは地域の保育に参加して日常生活を送っている。学童例では原則として運動制限はなく、運動会や遠足などの学校行事にほとんど参加している。ただし、砂いじりや泥遊びは控えるなど、個々の行事の内容ごとに教育関係者と連携して対応がとられている。また、「感染症流行時には学校を欠席する」、「病院への定期受診(少なくとも月1回)を余儀なくされる」、などの制限はあるものの、ほぼ普通の集団生活を送れている。1年1回の検査入院は必須であるが、そのほかの入院は1例で1回(嘔吐下痢)、ほかの1例で3回(気管支肺炎ほか)であった。

### 2. 移植後の身体発育

各症例とも移植前には持続する心不全状態のために体重増加不良を呈していたが、移植後は成長曲線に示すごとく(Fig. 2)、おおむね標準曲線に沿って成長している。現在の体重は $-1.8 \sim -0.2SD$ (平均 $-1.2SD$ )、身長は $-2.8 \sim +0.4SD$ (平均 $-1.4SD$ )であり、総じてやや小柄な体格であることがわかる。7例中1例で低身長( $-2.8SD$ )があ

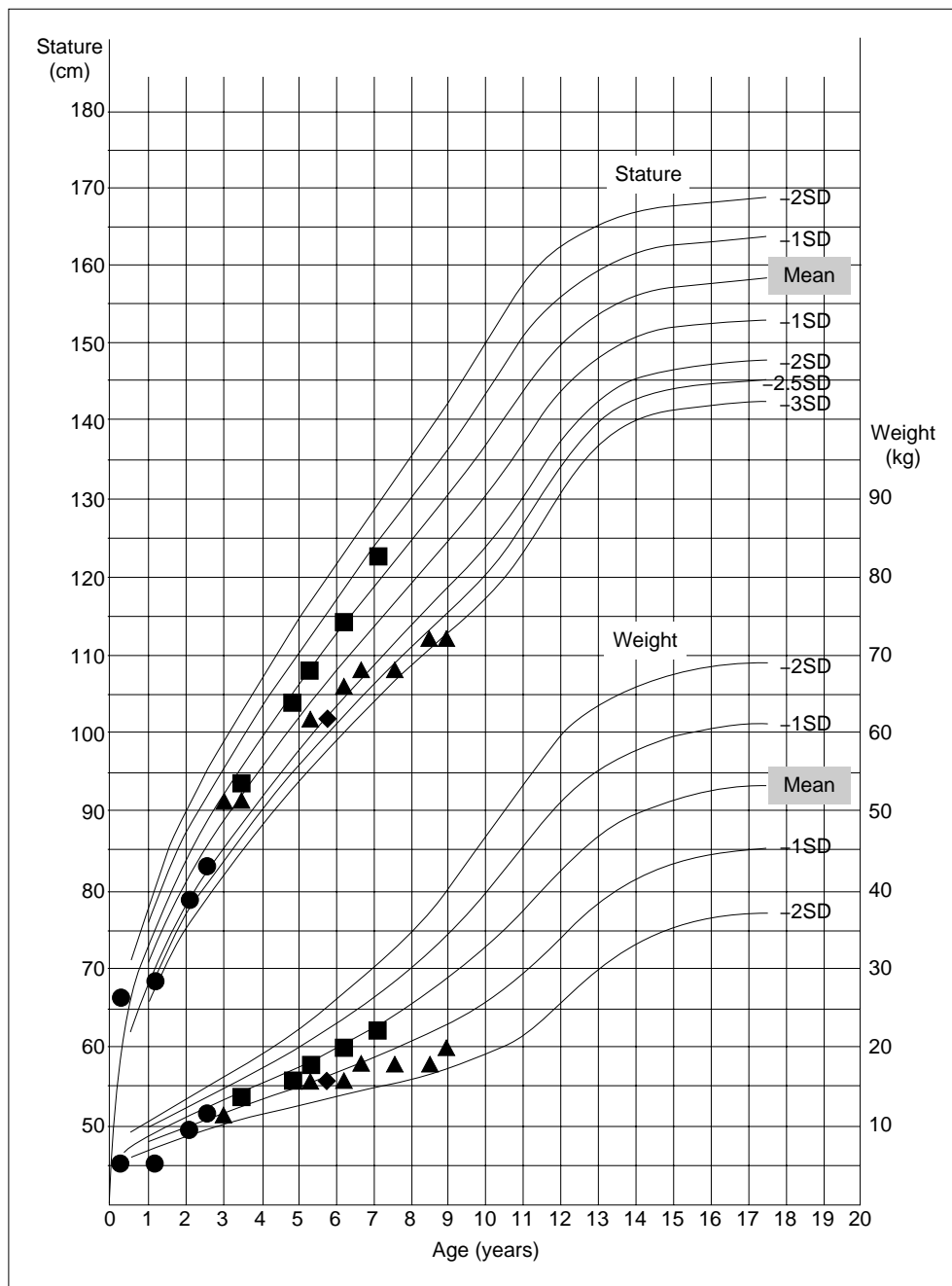


Fig. 2 Growth chart of pediatric female recipients following heart transplantation. Growth charts of stature by age and weight for girls (birth to 18 years).

り、内分泌学的精査を行ったが成長ホルモンの分泌不全はなかった。

### 3. 免疫抑制療法と服薬管理

移植後は免疫抑制剤の服用励行が必須であることは言うまでもないが、服用薬剤の種類と組み合わせについては移植実施施設や移植時期が異なるため各症例で

一定ではなかった。cyclosporineがベースとなるものが5例、tacrolimusがベースとなるものが2例であり、mycophenolate mofetil (MMF)を併用しているものが5例と多く、azathioprine併用が1例あった。prednisoloneは3例で3剤目として用いられている。後述するが、PTLDを発症した2症例においては、everolimusを追加投与している。服薬コンプライアンスは全例で良好であった。

Table 1 ISHLT grades in follow-up endomyocardial biopsy after heart transplantation

Case	1	2	3	4	5	6	7
1Y	a	a	a	0	0	0	a
2Y				b	0		0
3Y			a	a	a	a	0
4Y				a		0	a

ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation

#### 4. 拒絶反応の診断と管理

心臓移植後1年を経過した後は、定期的評価のために年1回心臓カテーテル検査・心内膜心筋生検を行っている。Table 1に示すように組織所見はgrade 0~IIであり、grade IIの1例で経口ステロイド剤を一時的に増量した以外は特別な追加治療を必要としていない。血行動態の評価上も問題となる異常を認めていない。

#### フォローアップ上の問題点

##### 1. 腎機能低下

免疫抑制剤の副作用として腎機能障害は無視できない問題であり、とくに慢性期に重要となってくる。われわれの症例ではクレアチニン・クリアランス(CCr)は28~205ml/min/m<sup>2</sup>であり、正常な腎機能は1症例(CCr=205)のみであり、ほかは程度の差はあるものの腎機能低下を認めている。なかでもcyclosporineとMMFを服用している1症例では、cyclosporineのトラフ値を年々低く保つようにしているものの、クレアチニン、BUNの値は年々上昇し、現在CCr28ml/min/m<sup>2</sup>と中等度の腎機能低下を認めている。この症例では、尿細管性アシドーシスも併し重炭酸の服用を必要としている。

##### 2. 移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)

1979年にMarkerらにより腎臓移植後に起こってくるEpstein-Barr virus(EBV)に関連したPTLDが報告され、臓器移植後の予後に影響する重大な合併症の一つとして注目されている<sup>2)</sup>。われわれの経験した2症例の臨床経過を簡単に示す。

###### 1) 症例 1

5歳、女児。拡張型心筋症、心臓移植後。

免疫抑制剤: tacrolimus, MMF。

2001年米国にて心臓移植を受けた。移植後、扁桃炎や中耳炎を数回繰り返していたが、2004年(移植後3年)、定期の採血でEBV-DNA定量が高値・EBV-IgG陽性となったため、ganciclovirと免疫グロブリン静注療法を開始した。しかし高熱とともに全身のリンパ節腫脹(頸

部、鼠径部)を認め、炎症反応の高度上昇と全身状態の悪化がみられたため、rituximab投与を開始した。同時にvincristineとprednisoloneによる化学療法も併用した。本症例では心筋の部分的肥厚と心機能低下を伴い、PTLDの心臓への浸潤が疑われた。rituximabの追加投与に加え、cyclophosphamide/pirarubicinによる化学維持療法を行い寛解とともに心機能も改善した(Fig. 3)。PTLD再発予防のためeverolimusを導入し、tacrolimusを減量した。治療後2年を経過した現在も寛解状態が続いている。

###### 2) 症例 2

3歳男児。拡張型心筋症、心臓移植後。

免疫抑制剤: cyclosporine, azathioprineで開始。

2002年、米国にて心臓移植を受けた。azathioprineによる白血球減少のため同薬剤を中止、cyclosporine単剤で経過観察した。扁桃炎に数回罹患。2004年(移植後2年)EBV-DNA定量が高値・EBV-IgG陽性を認めたため、ganciclovirと免疫グロブリン静注療法を開始した。2005年(移植後2年半)、全身倦怠感とともに腹部不快感を訴えるようになり、右下腹部腫瘤の存在に気づかれた。試験開腹、組織学的診断の後、rituximab投与により腫瘤は急速に縮小した。cyclophosphamide/pirarubicinにmethotrexateを加えた化学療法を施行し寛解を得た。本症例もPTLD再発予防のためeverolimusの追加投与を開始し、治療後半年経つ現在も再発は認めていない。

2症例とも、抗CD20モノクローナル抗体rituximabが治療に有効であった。加えてPTLD再発予防の対策として免疫抑制剤everolimusを導入しカルシニューリン阻害剤(cyclosporine, tacrolimus)の減量を図っている。現在のところ再発なく経過良好であるが、定期的にEBV-DNAを測定し注意深く経過観察中である。

##### 3. 移植後冠動脈硬化症

現在までのところ、7症例とも移植後1~5年(平均3年7カ月)の観察期間内には、冠動脈造影上明らかな病変は認めていない。成人症例では、冠動脈造影に加えて血管内エコー検査(IVUS)が評価に用いられるが、小

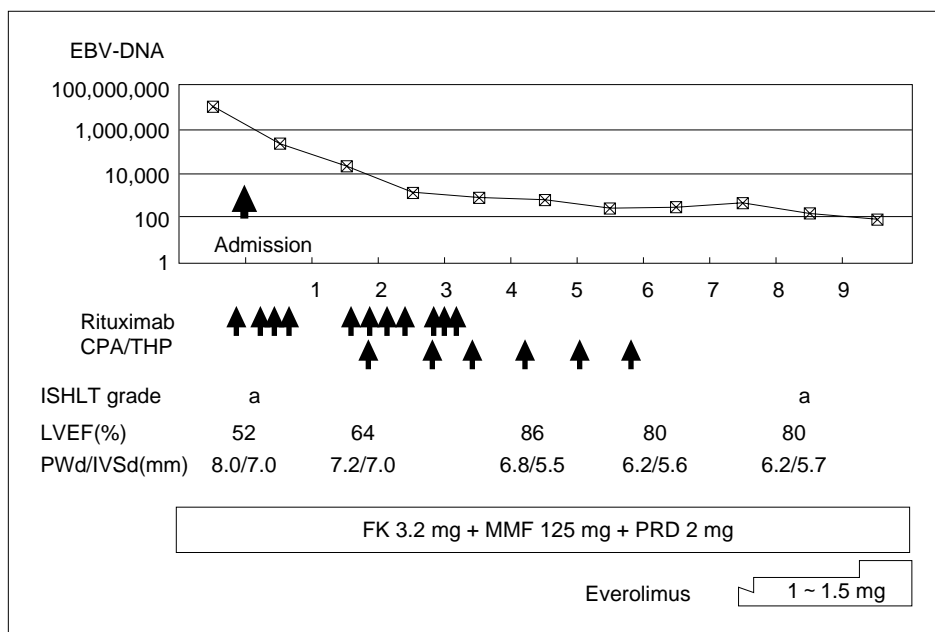


Fig. 3 Clinical course of case 1.

EBV: Epstein-Barr virus, CPA: cyclophosphamide, THP: pirarubicin, ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation, LVEF: left ventricle ejection fraction, PWd: diastolic thickness of posterior wall, IVSd: diastolic thickness of inter-ventricular septum, FK: tacrolimus, MMF: mycophenolate mofetil, PRD: prednisolone

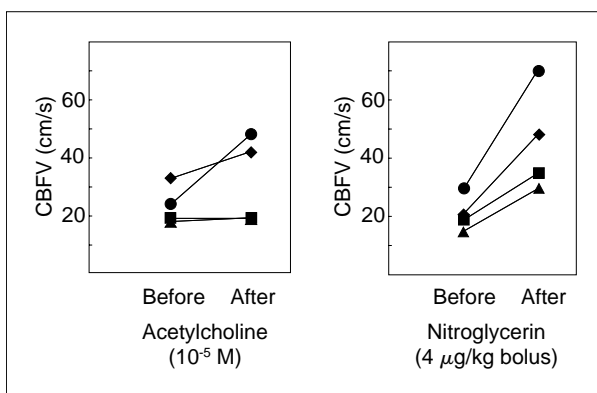


Fig. 4 Changes in coronary blood flow velocity (CBFV) after acetylcholine and nitroglycerin infusion.

児の場合使用するシースが太いこともあり施行は容易ではない。われわれは、血管内超音波ドプラ法を用いて血管機能の評価を試みを行っている。アセチルコリン負荷による血管内皮依存性血管拡張反応とニトログリセリン負荷による血管内皮非依存性血管拡張反応を評価しているが、評価し得た4例で、内皮非依存性拡張能は全例で保たれていたものの、2例で内皮依存性拡張反応が障害されていた (Fig. 4)。この2症例とも、経過中に心筋生検上 grade II の拒絶反応を認めた既往があった。今後、IVUSが可能な体格になれば血管機能と

の関連を調べる予定である。

#### 考 案

わが国においても、小児の心臓移植が難治性心疾患に対する治療の選択肢であるという考え方が定着しつつある。移植そのものが、患児・家族にとって身体的にも精神的にも人生における大きな転換点であることは言うまでもないが、移植後はまた新たな病態と生涯つきあっていくことになる。近年、患者家族・医療関係者・海外移植施設にとってさまざまな問題を抱えなが

らも、海外での移植症例が確実に増えており<sup>1)</sup>、帰国後のフォローアップが、多忙を極める小児循環器医療の現場で無視できなくなっている。

現在までの日本の小児海外渡航移植後の累積生存率は5年で約90%<sup>1)</sup>と、国際心肺移植学会(International Society for Heart and Lung Transplantation: ISHLT)の成績(65%)<sup>2)</sup>と比較して遜色なく、帰国後の治療と管理が適切であることを示している。われわれの7症例も、平均3年7カ月の観察期間中死亡はなく、患児のQOLについても一定の制限はあるものの、おおむね普通の集団生活が送れており、移植前の瀕死の状態からの解放は言うまでもない。学童においては、学校での集団生活をするうえで、就学前・就学後を通じて教育現場との連携を密にすることが重要である。身体的発育もこれまでの報告と同様<sup>4)</sup>、やや小柄ながらもほぼ正常の発育が得られている。なかにはわれわれの1症例にみられるように、低身長の問題が移植治療と関連したものか、ほかの疾患に関連したものかの鑑別を要する場合もある。海外では、Child Health Questionnaire-Parent Form 50などの質問紙を用いて患児を含めた家族全体の健康状態・QOLの評価がなされており、身体機能や家族の活動性、両親の感情面のスコアが一般より低いことも示唆されている<sup>5)</sup>。日本においても単に患児の医学的側面だけではなく、家族の健康も含めた総合的なフォローアップのシステムが必要であると思われる。

合併症がなくとも定期的な検診や検査は必須である。免疫抑制剤cyclosporineやtacrolimusが目標血中濃度(トラフ値)で調整されるため、最低月1回の採血を行い微調整する必要がある。とくに感染症に伴い熱発や下痢・嘔吐、経口摂取の低下がある場合には血中濃度が不安定になりやすいので注意を要する。服薬については、免疫抑制剤に加えて抗菌薬や血管拡張薬など少なくとも数種類の服薬が課せられるが、現在われわれのみている年齢では親が服薬管理を行うこともあって、全例で良好な服薬コンプライアンスが得られていた。今後患者本人が思春期に入ったときに生涯必要な服薬がおろそかにならないように適時指導していく必要があると感じている。また患児は何ら症状がなくても年1回は入院し、心筋生検の危険性(心タンポナーデ、三尖弁閉鎖不全、冠動脈-右室瘻、不整脈などの合併症)とつきあわなければならない。今のところ、拒絶反応の診断には生検がゴールドスタンダードであり、生検を避けることはできない。心エコー所見から拒絶を推測する試みもある<sup>6)</sup>が、確実に簡便な非侵襲的診断方法が開発される必要がある。

フォローアップ中の問題点として、とくに腎機能低

下、PTLD、移植後冠動脈硬化症の3つを取り上げた。免疫抑制剤による腎機能障害は多かれ少なかれ避けることのできない合併症である<sup>7)</sup>。われわれは日常臨床で、腎機能に影響を及ぼす因子を少しでも少なくすることを心がけている。例えば、感冒や下痢のときには免疫抑制剤の血中濃度が時として異常高値となり腎機能を増悪させることがあるので、濃度測定をこまめにして投与量を変えている。また、感染症に対し抗生物質を投与する場合は、腎機能低下を考慮した薬剤の選択や投与量の設定をしている。PTLDは、免疫抑制剤によりT細胞機能が低下し、EBVの感染したB細胞が処理されないことが発生源として考えられている。一般に、成人よりも小児の臓器移植後で発症率が高く、小児心臓移植後では発症率約5%で移植後悪性腫瘍のほとんどを占めている。移植後発症まで平均約2年、診断後の生存率は1年で75%、3年で68%、5年で67%との報告もある<sup>8,9)</sup>。PTLDに対する治療法は確立されておらず、なかでも全身に播種するタイプは予後不良で、致死率は75%以上といわれている。われわれが調べ得た範囲では、日本人小児心臓移植症例(渡航移植31例、国内移植2例)のうちPTLDを発症したのは4例(12%)で、2例が死亡、2例が現在寛解状態であり、日本人においても心臓移植後の予後を左右する重大な合併症といえる。われわれの経験した2例は、rituximabの投与<sup>10)</sup>とそれに引き続く化学療法で良好な経過を得ている。治療に際しては、小児血液専門の医師のかかわりが欠かせないものであったことも付記しておく。今後、小林らの報告<sup>11)</sup>にあるように再発の可能性もあり慎重に経過観察する必要がある。今回われわれは、EBウイルス感染B細胞増殖抑制効果や冠動脈硬化症進展抑制(内膜増殖抑制)効果を持つとされるeverolimusを追加投与することで、再発予防効果を期待している。心臓移植の予後を左右するもう一つの重要な合併症として、慢性拒絶反応としての冠動脈硬化病変(coronary allograft vasculopathy: CAV)がある。移植後数カ月から年単位で徐々に進行する冠動脈のびまん性の求心性内膜肥厚で、狭窄性病変から虚血性心疾患を来し致命的になる<sup>12)</sup>。選択的冠動脈造影による経過観察が必要であるが、形態の変化が出現したころにはすでに血管病変として完成されており、治療には難渋する。われわれは形態変化を来す前の段階として、冠動脈の血管機能の変化に注目し経過を追う試みをしている。まだ症例数が少ないため評価できるところまでいかないが、これまでの報告と同様<sup>13)</sup>、形態上は正常と判断される冠動脈であっても血管内皮依存性拡張反応が低下している症例が存在する。この原因の解明や予防法の確立が今後の課題であり、検討を重ねる予定である。

## 結 語

小児心臓移植後患者は、生存率、罹病率、QOLともにおおむね良好であり、世界的な成績と比較しても遜色なく、適切な管理が行われていると思われる。フォローが長期になればなるほど、腎機能低下やPTLD, CAVなどの問題は避けられず、今後も経験の蓄積と管理の工夫が必要である。移植後のQOLを良好な状態で継続させるには、感染症、慢性拒絶反応、合併症などの慢性期管理とともに成長・発達への配慮や教育の現場との連携も重要である。加えて、確実に増え続ける小児心臓移植患者のための家族全体を含めた全人的な長期フォローアップのシステム作りが今後の課題である。

本論文の要旨は、第41回日本小児循環器学会学術集会パネルディスカッションIII「心臓移植：移植後の治療・フォローアップの問題点」において発表した。

## 【参考文献】

- 1 越後茂之：小児への道 日本小児循環器学会の活動 . 今日移植 2005 ; 18 : 317-324
- 2 Marker SC, Ascher NL, Kalis JM, et al: Epstein-Barr virus antibody responses and clinical illness in renal transplant recipients. *Surgery* 1979; 85: 433-440
- 3 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
- 4 Cohen A, Addonizio LJ, Softness B, et al: Growth and skeletal maturation after pediatric cardiac transplantation. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 126-135
- 5 Hirshfeld AB, Kahle AL, Clark BJ 3rd, et al: Parent-reported health status after pediatric thoracic organ transplant. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1111-1118
- 6 Sun JP, Abdalla IA, Asher CR, et al: Non-invasive evaluation of orthotopic heart transplant rejection by echocardiography. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 160-165
- 7 Alonso EM: Long-term renal function in pediatric liver and heart recipients. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 381-385
- 8 福嶋教偉：心臓移植後のpost-transplant lymphoproliferative disorders. *日小循誌* 2003 ; 19 : 571-573
- 9 Webber SA, Naftel DC, Fricker FJ, et al: Lymphoproliferative disorders after paediatric heart transplantation: A multi-institutional study. *Lancet* 2006; 367(9506): 233-239
- 10 Herman J, Vandenberghe P, van den Heuvel I, et al: Successful treatment with rituximab of lymphoproliferative disorder in a child after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 1304-1309
- 11 小林俊樹, 竹田津未生, 増谷 聡, ほか：心臓移植後のpost-transplant lymphoproliferative disordersに対するrituximabの治療経験. *日小循誌* 2003; 19: 565-570
- 12 Pahl E, Fricker FJ, Armitage J, et al: Coronary arteriosclerosis in pediatric heart transplant survivors: Limitation of long-term survival. *J Pediatr* 1990; 116: 177-183
- 13 Gagliardi MG, Crea F, Polletta B, et al: Coronary microvascular endothelial dysfunction in transplanted children. *Eur Heart J* 2001; 22: 254-260