

小児心臓移植のfollow-up上の問題点

塚野 真也^{1,4)}, 渡部 珠生¹⁾, 吉田 葉子¹⁾
 元木 倫子¹⁾, 林 環¹⁾, 越後 茂之¹⁾
 中谷 武嗣²⁾, 八木原俊克³⁾, 北村惣一郎³⁾

国立循環器病センター小児科¹⁾, 臓器移植部²⁾, 心臓血管外科³⁾
 現 新潟県立新発田病院小児科⁴⁾

Key words :
 pediatric heart transplantation, EB
 virus, PTLD, DPB

Problems in Follow-up for Pediatric Heart Transplantation

Shinya Tsukano,^{1,4)} Tamao Watanabe,¹⁾ Yoko Yoshida,¹⁾ Noriko Motoki¹⁾, Tamaki Hayashi,¹⁾
 Shigeyuki Echigo,¹⁾ Takeshi Nakatani,²⁾ Toshikatsu Yagihara,³⁾ and Soichiro Kitamura³⁾

Departments of ¹⁾Pediatrics, ²⁾Organ Transplantation, ³⁾Cardiovascular Surgery, National Cardiovascular Center, Osaka, and
⁴⁾Department of Pediatrics, Shibata Hospital, Niigata, Japan

We reviewed nine patients who had heart transplantation from January 1998 to December 2004 and have been followed by our hospital. Background diseases were dilated cardiomyopathy in six cases, restrictive cardiomyopathy, myocarditis, and congenital heart disease. The ages at transplantation ranged from one year to 17 years old, with a median age of 5 years. One of the patients had a second heart transplantation 2 days after the first transplantation because of graft failure. Serological rejection occurred in one case, and rejection proven by endomyocardial biopsy was seen in two cases. The others were sick sinus syndrome and complete atrioventricular block treated by pacemaker in one case, heart failure and renal failure due to rejection in one case, posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD) due to EB virus in two cases, and diffuse panbronchiolitis (DPB) in one case. The patient with both heart and renal failure underwent combination therapy consisting of tacrolimus and sirolimus. The patient with DPB received clarithromycin, and the symptom has been improving. Other infections included respiratory infections, herpes zoster in 2 cases, and cytomegalovirus infection in one case. Meticulous observation is crucial in patients after heart transplantation in terms of rejection, side effects of immunosuppressive drugs, and especially PTLD due to EB virus.

要 旨

1998年1月から2004年12月までの7年間に心臓移植を受け、当センターで経過観察を受けている17歳以下の9症例の経過について検討し、その問題点について考察した。移植時の年齢は1~17歳(中央値5歳)であった。移植後は液性拒絶が1例、心筋生検による拒絶反応が2例に認められた。その他、移植心における洞機能不全および完全房室ブロックによるペースメーカー植込みが1例、拒絶反応に伴う心不全、腎不全が各1例、EBウイルス(Epstein-Barr virus: EBV)による移植後リンパ増殖性疾患(posttransplant lymphoproliferative disease: PTLD)が2例、びまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis: DPB)が1例であった。移植後は拒絶反応、感染症、薬剤による副作用などに注意し、きめ細かな経過観察が必要である。そのなかでもEBV未感染移植例でのEBV感染およびPTLDは特に注意が必要である。

背 景

本邦では1997年10月に臓器移植法が施行されたが、現行ではドナーが15歳以上に限られているため、体格の小さい小児の心臓移植は国内では現実的には不可能である。日本小児循環器学会臓器移植委員会での国内アンケート調査によれば、心臓移植の適応ありと判

断される症例は本邦においても数多く存在しており、心臓移植を海外で施行した、あるいは希望する患者が臓器移植法制定後だけでも50例を超えているのが現状である。

一方、移植を行った患者は帰国後は国内施設で治療を継続しているが、まだ症例数は少なく、移植後の長期合併症に対する経験も少ない。国際心肺移植学会の

平成17年12月22日受付
 平成19年1月22日受理

別刷請求先: 〒957-8588 新潟県新発田市本町 1-2-8
 新潟県立新発田病院小児科 塚野 真也

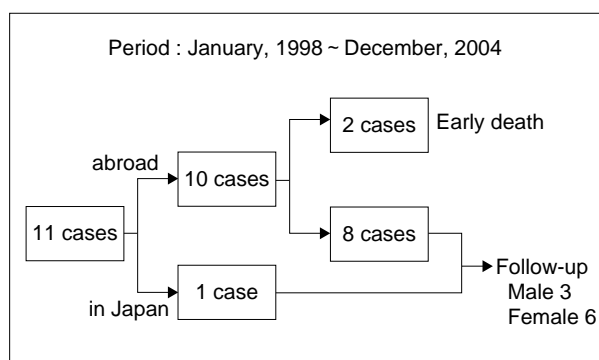


Fig. 1 Prognosis after heart transplantation.

Table 1 Case profile

Case	Age	Sex	Age at HT	Follow-up period	Background disease	Initial drugs	Complications
1	12y 6m	f	5y 7m	6y 11m	TOF	CycA MMF	Rej
2	13y 9m	f	9y 0m	4y 9m	DCM	Tac MMF Pred	Rej DPB HZ
3	19y 2m	m	14y 9m	4y 5m	myocarditis	CycA MMF Pred	
4	6y 0m	f	1y 11m	4y 1m	DCM	Tac MMF Pred	PTLD
5	5y 1m	f	1y 11m	2y 11m	DCM	Tac MMF Pred	
6	6y 0m	f	3y 0m	2y 11m	DCM	Tac MMF Pred	GF re-HT CAVB SSS
7	4y 1m	m	1y 5m	2y 7m	DCM	CycA Aza	PTLD CMV
8	17y 2m	m	15y 6m	1y 8m	RCM	Tac MMF Pred	Rej HZ
9	18y 8m	f	17y 7m	1y 1m	DCM	Tac MMF Pred	

TOF: tetralogy of Fallot, DCM: dilated cardiomyopathy, RCM: restrictive cardiomyopathy, CycA: cyclosporine A, MMF: mycophenolate mofetil, Tac: tacrolimus, Pre: prednisolone, Aza: azathioprine, Rej: rejection, DPB: diffuse panbronchiolitis, HZ: herpes zoster, PTLD: posttransplant lymphoproliferative disease, HT: heart transplantation, re-HT: re-heart transplantation, CMV: high titer of cytomegalovirus polymerase chain reaction, GF: graft failure, CAVB: complete atrioventricular block, SSS: sick sinus syndrome

報告¹⁾によると、近年の17歳以下の小児の心臓移植後の生存率は1年で80～90%であるが、その後徐々に低下し、移植後10年では50～60%となっている。このことから中長期での合併症対策も重要であることは明らかである。

1. 目的

本論文の目的は当科における小児心臓移植後症例の臨床経過について後方視的に検討すること、ならびに合併症を伴った2例について提示するとともに心臓移植後のfollow-upの問題点について考察することである。

2. 対象, 方法

1998年1月から2004年12月までの7年間に心臓移植を受けた17歳以下の患者11例のなかで、渡航移植後早期に国外で死亡した2例を除く9例を対象とし、各症

例の臨床経過についてカルテを後方視的に検討した。

3. 結果

Fig. 1に1998年1月から2004年12月までに当センターが関与した17歳以下の心臓移植施行例の内訳について示した。11例中、国内移植が1例、海外移植が10例であった。海外移植10例中、2例は急性期に拒絶反応で死亡し、現在は9例が当センターで経過観察中である。Table 1に9症例のプロフィールを示した。男児3例、女児6例で、年齢は4歳1カ月～19歳2カ月(中央値12歳6カ月)、移植時の年齢は1歳5カ月～17歳7カ月(中央値5歳7カ月)であった。移植後の経過年数は1年1カ月～6年11カ月であった。基礎疾患は拡張型心筋症が6例、拘束型心筋症、心筋炎後心筋症、ファロー四徴術後の心機能不全がそれぞれ1例であった。移植初期の免疫抑制剤はtacrolimusが6例、cyclosporine Aが

Table 2 Examination data of case 7

Blood examination			
WBC	4,300 /mm ³	AST	44 IU/L
Neutr	31%	ALT	28 IU/L
Lymph	52.2%	LDH	340 IU/L
Atyp lymph	0%		
Hb	10.2 g/dl	BUN	23 mg/dl
Plt	26.5 /mm ³	Cr	0.32 mg/dl
		EADR IgG	640
		EADR IgM	< 10
		VCA IgG	10,240
		VCA IgM	< 10
		EBNA	10
		EBV-DNA	92,813.3
Echocardiogram/ECG: Normal study			
Abdominal echo/whole body CT			
	lymphadenopathy (-)	abnormal mass	(-)
Ga scintigram: negative			

3例で、mycophenolate mofetilは8例、azathioprineは1例に使用された。またprednisoloneは7例に使用された。拒絶は3例に認められ、液性拒絶が1例(症例1)、心筋生検による拒絶反応が2例(症例2および8)に認められた。症例6はgraft failureのため2日後に2回目の移植を受けた。この2回目の移植心において洞機能不全および完全房室ブロックを合併し、ペースメーカー植込みが施行された。しかし遠隔期においてはsinus rhythmに改善し、back-up pacingの設定となっている。症例8は拒絶反応に伴う心不全に加え腎不全を併発し、tacrolimusの減量とともにsirolimusが併用された。しかし帰国後は拒絶反応、腎不全とも改善し、sirolimusは減量中止した。

帰国後の遠隔期に症例4と7にEBVによるPTLDが認められ、症例2にDPBが認められた。PTLD発症例はいずれも化学療法が行われた。また、herpes zosterが症例2と8に認められた。その他、感染症は気道感染が多く、集団生活を行っている幼児、学童に比較的多く認められた。症例7は無症状であったが同時期にEBVとともにサイトメガロウイルス(CMV)PCRの上昇も認められた。

以下に症例7と2の臨床経過を提示し、各症例の問題点などについて考察する。

症 例

1. 症例7: 4歳, 男児

現病歴: 乳児期に拡張型心筋症と診断され、1歳5カ月時に海外で心臓移植を受けた。免疫抑制剤はcyclosporine Aとazathioprineで開始し、移植後7カ月で帰国した。帰国時点の抗体価の検査ではCMVおよび

EBVに未感染であった。移植後は拒絶反応なく経過し、cyclosporine Aの血中濃度はトラフで125~150ng/mlでコントロールされていた。また白血球減少のためazathioprineを中止し、移植後1年1カ月からmycophenolate mofetilを開始した。その後も著変なく経過していたが、移植後1年10カ月のとき、EBV-PCRが92,813.3 copiesと上昇しており、またCMV-PCRも6,800 copies、CMV antigenemiaも1視野4と両ウイルスによる感染が示唆されたため、精査のため入院した。

症状: 発熱を含め、なにも認められなかった。

身体所見: 心肺の聴診では異常なく、肝脾腫およびリンパ節腫脹も認められなかった。

検査所見 (Table 2): 白血球は4,300/mm³とやや減少しているが、以前から低下傾向であり、特に変化を認めなかった。肝機能および腎機能に異常はなく、LDH上昇は認めなかった。EBV、CMV抗体価は陽性であった。

心エコーでは心筋肥厚や左室駆出率の低下はなく、また腹部エコーおよび全身CTにおいてもリンパ節腫脹および腫瘍は認めなかった。全身ガリウムシンチでもhot spotは認めなかった。

経過 (Fig. 2): 治療は本症例の移植施設にコンサルトしながら行った。まず免疫抑制剤の減量およびganciclovir 5mg/kg 1日2回の点滴静注および月1回のγグロブリン 400mg/kgの点滴静注を開始した。CMV-PCRはganciclovir投与後速やかに陰性となった。しかしEBV-PCRが入院後さらに上昇したため、cyclosporine A血中濃度の目標を75ng/ml、mycophenolate mofetilを50mg/dayとした。その後EBV-PCRは低下傾向となった。4カ月経過後の心内膜心筋生検では拒絶反応は認めなかった。入

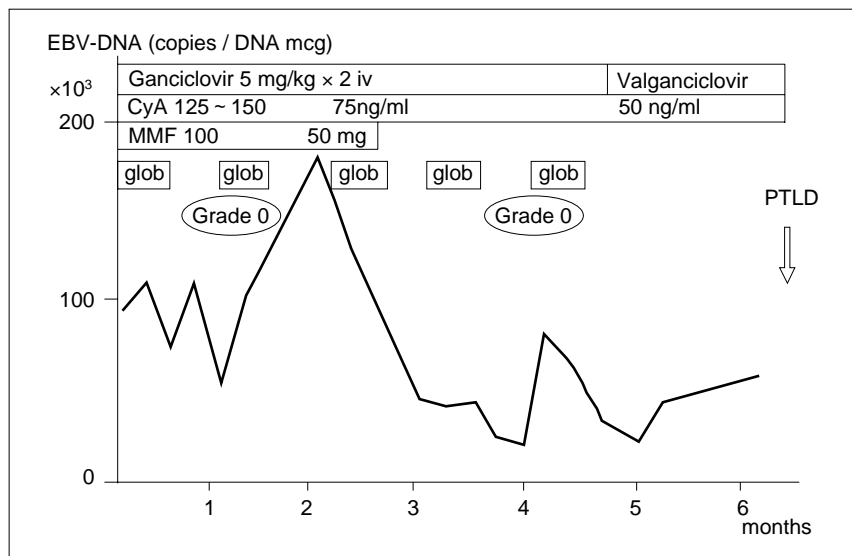


Fig. 2 Clinical course of case 7.
CyA: cyclosporine A, MMF: mycophenolate mofetil, glob: γ globulin

院後5カ月目でcyclosporine A血中濃度の目標を50ng/mlとさらに低く設定し, ganciclovirの静注からvalganciclovirの内服に変更し外来治療とした。この時点の治療で改善が認められない場合には, sirolimusなどへの変更を考慮していた。入院後も全身CTなどの画像診断ではPTLDを疑わせる所見は認めなかったが, 7カ月目に腹部腫瘤が出現しPTLDが疑われたため, 治療を目的に転院した。転院後にPTLDと診断され化学療法が行われた。

2. 症例2: 13歳, 女児

現病歴: 6歳のときに拡張型心筋症と診断され, 9歳のときに海外で心臓移植を受けた。心内膜心筋生検で3回の拒絶反応の既往がある。移植後3年になって, 持続する湿性咳嗽を認め, 血液ガス所見では酸素分圧が66.9torr, 酸素飽和度が94%, 二酸化炭素分圧33.0torrと低酸素血症を認めた。喀痰培養は有意な細菌は検出されなかった。胸部CTでは, 両側肺に気管支拡張像と粒状陰影を認め, DPBと診断された。その他, 慢性副鼻腔炎と滲出性中耳炎を認めた。

経過 (Fig. 3): DPBの治療としてclarithromycin 200mg/dayの投与を開始した。clarithromycinはtacrolimusの血中濃度を上昇させるため, 投与開始後慎重に経過観察を行った。投与1週間後にはtacrolimus血中濃度が上昇したため, tacrolimusを一時減量した。しかし, その後は上昇傾向はみられず, tacrolimus投与量もclarithromycin投与前とほぼ同量でコントロール可能であった。投与

後は湿性咳嗽は徐々に改善し, 胸部CT所見でも改善が認められた。clarithromycin投与後5カ月時点の心内膜心筋生検はIaであり, 治療はそのまま継続した。clarithromycinは2~3年間を継続する予定としている。

考 察

心臓移植後のおもな合併症をTable 3に示した。移植後早期には拒絶反応および感染が予後に大きく関与する。一方, 遠隔期には免疫抑制剤の量は徐々に減量され, 拒絶反応や重症感染の頻度は減少するが, 免疫抑制剤による副作用や悪性腫瘍, 冠動脈疾患などが増加する。また右室心筋生検による三尖弁閉鎖不全も認められる。

これらのなかでは悪性腫瘍, 特に小児ではEBVによるPTLDが予後を作用する重要な合併症の一つと考えられる。乳児期, 幼児期の心臓移植の場合には移植前にEBVに未感染の場合が多い。Grayらの報告²⁾では, 心臓移植および心肺移植後で血清学的にEBV感染を認めたものは23%であり, そのうち6%がEBV既感染ドナーから未感染レシピエントへの移植であり, 17%が再活性化であった。またZangwillらの小児50例の心臓移植の報告³⁾では, 31例が移植前にEBV未感染であったが, 移植後には19例が抗体陽性となりそのうち12例に移植後3~72カ月の間にPTLDが発症した。移植前に抗体陽性の19例からはPTLDの発症は1例のみであった。PTLD発症のrisk factorとしては, OKT3などの抗リンパ球抗体の使用, CMV感染, 免疫抑制剤の増量などもあるが, 小児

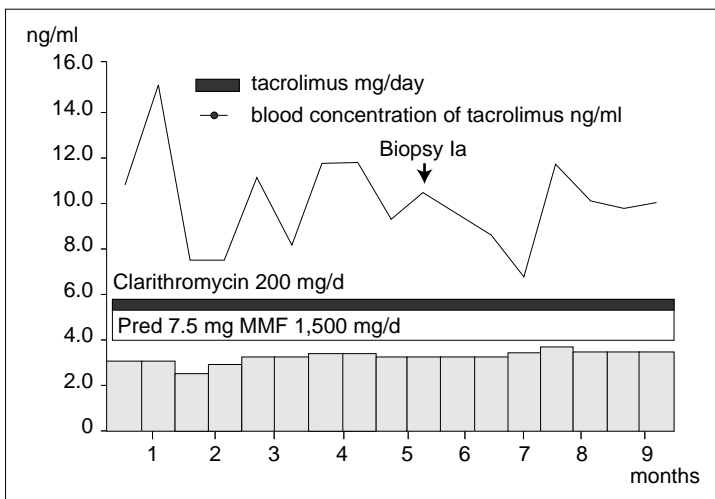


Fig. 3 Clinical course of case 2.
Pred: prednisolon, MMF: mycophenolate mofetil

においては移植前のEBV未感染が最も重要である⁴⁾。症例1はhigh titer EBV-PCRと判明後、免疫抑制剤の減量とともにganciclovir, γ グロブリンを使用した。6カ月の経過でPTLDが発症した。high titer EBV-PCRの場合、全身CTやガリウムシンチグラフィなどの画像診断を行い、リンパ節腫脹や腫瘍の有無を確認することが必要であるが、本症例は画像診断を定期的に行っていたが明らかな異常が発見されなかった。またEBV-PCRも比較的低値になっていたにもかかわらず、腹部腫瘍が急速に増大しPTLDを発症した。CMVに対しては、ganciclovirなどの有効薬剤があるため、予防を含め治療が可能であるが、EBV感染は難治性であり、免疫抑制剤の減量などを行ってもPTLDへの進展を阻止することが困難な場合がみられる。また免疫抑制剤の減量による拒絶反応も懸念される。本症例もhigh titer EBV-PCRに対しての治療に苦慮し、PTLDへの進展阻止はできなかった。

症例2ではDPBを合併したが、文献的には移植後の合併症としては報告がなく、偶然の合併と考えられた。DPBにはerythromycinやclarithromycinなどのマクロライド系抗菌剤が有効であるが、tacrolimusなどの免疫抑制剤の血中濃度を上昇させるため注意が必要である。症例2ではclarithromycinを投与したが、結果的にはtacrolimusの血中濃度の上昇も一過性で、遠隔期にも免疫抑制剤の投与量もclarithromycin投与前とほぼ同量でコントロール可能であった。免疫抑制剤に影響を及ぼす薬剤は多数あり、ほかの薬剤投与の場合には免疫抑制剤の血中濃度の影響について十分検討することが必要と思われた。特に小児では気道感染でマクロライド系

Table 3 Complications after heart transplantation

Early stage	Late stage
Rejection	Hypertension
Infection	Renal dysfunction
	Digestive system disorder
	Hyperlipidemia
	Osteoporosis
	Malignancy (PTLD, etc.)
	Coronary artery disease
	Tricuspid regurgitation

PTLD: posttransplant lymphoproliferative disease

抗菌剤が投与されることも比較的多いため、注意すべき薬剤と考えられる。

移植後遠隔期の感染は特に幼児に頻度が高かったが、多くは通常の治療で改善した。集団生活に入る場合には、幼稚園、学校での感染予防に努めるとともに保護者あるいは本人に十分な知識を与えることが必要である。特にCMV, EBVに未感染で発熱などが認められる場合には、常にこれらの感染を念頭に置くとともに定期的なウイルス抗体価やPCRのチェックが必要である。

また、症例8は移植後急性期に拒絶反応と腎不全を発症し、tacrolimusとsirolimusの併用が行われた。sirolimusはtacrolimusやcyclosporine Aより腎毒性が少なく⁵⁾、近年では小児心臓移植にも使用され始めているが⁶⁾、本邦では承認されておらず、また血中濃度測定も国内では困難である。しかし今後海外では使用頻度が増加することが予想されるため、国内での早急な対応が必要と考えられる。

結 論

1) 当センターでの小児心臓移植9例について現状を報告し、2例について症例提示し、小児心臓移植後のfollow-upの問題点について考察した。

2) 帰国後の合併症として2例にEBVによるPTLDを認め、DPBを1例に認めた。

3) 移植後は拒絶反応、感染症、薬剤による副作用、悪性腫瘍、冠動脈障害などに注意し、きめ細かな経過観察が必要である。EBV未感染例でのEBV感染、PTLDは難治性で特に注意が必要である。

4) 今後、新しい免疫抑制剤の使用頻度が増加して行くことが予想されるが、国内での使用は制限がある薬剤があり、早急な対応が望まれる。

本論文の要旨は第41回日本小児循環器学会(2005年7月)において発表した。

【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) Gray J, Wreghitt TG, Pavel P, et al: Epstein-Barr virus infection in heart and heart-lung transplant recipients: Incidence and clinical impact. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 640–646
- 3) Zangwill DS, Hsu DT, Kichuk MR, et al: Incidence and outcome of primary Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disease in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1161–1166
- 4) Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC, et al: Other long-term complications, in Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC (eds): *Heart Transplantation*. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002, pp666–702
- 5) Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC, et al: Immunosuppressive modalities, in Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC (eds): *Heart Transplantation*. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002, pp390–463