

## 心臓移植適応について検討した患者の予後 —院内臓器移植医学的適応症例検討会に小児科から提示した症例—

小林 奈歩<sup>1)</sup>, 津田 悦子<sup>1)</sup>, 小野 安生<sup>2)</sup>, 塚野 真也<sup>3)</sup>,  
矢崎 諭<sup>1)</sup>, 山田 修<sup>1)</sup>, 越後 茂之<sup>1)</sup>, 中谷 武嗣<sup>4)</sup>,  
八木原俊克<sup>5)</sup>

国立循環器病センター小児科<sup>1)</sup>, 静岡県立こども病院循環器科<sup>2)</sup>,  
新潟県立新発田病院小児科<sup>3)</sup>, 国立循環器病センター臓器移植部<sup>4)</sup>,  
心臓血管外科<sup>5)</sup>

### Key words:

orthotopic heart transplantation,  
 $\beta$ -blocker, dilated cardiomyopathy,  
restrictive cardiomyopathy, left ven-  
tricular assist support

### Outcome of Pediatric Candidates for Orthotopic Heart Transplantation at National Cardiovascular Center in Japan

Naho Kobayashi,<sup>1)</sup> Etsuko Tsuda,<sup>1)</sup> Yasuo Ono,<sup>2)</sup> Shinya Tsukano,<sup>3)</sup> Satoshi Yazaki,<sup>1)</sup>  
Osamu Yamada,<sup>1)</sup> Shigeyuki Echigo,<sup>1)</sup> Takeshi Nakatani,<sup>4)</sup> and Toshikatsu Yagihara<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, National Cardiovascular Center, Osaka, <sup>2)</sup>Department of Pediatrics, Shizuoka Prefectural Children's  
Hospital, Shizuoka, <sup>3)</sup>Department of Pediatrics, Niigata Prefectural Shibata Hospital, Niigata, Departments of  
<sup>4)</sup>Organ Transplantation, and <sup>5)</sup>Cardiovascular Surgery, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

**Background:** Compared with adults, many problems are involved in the treatment of children with severe heart failure. It is important to know the outcome of pediatric candidates for orthotopic heart transplantation (OHT).

**Methods:** The outcome of 60 candidates for OHT in our hospital between 1990 and 2006 were analyzed retrospectively.

**Results:** The ages ranged from less than one year to 27 years, with a median age of 13 years. Dilated cardiomyopathy accounted for 49% of cases. Cardiomyopathy including dilated cardiomyopathy, dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, myocarditis, and ischemic cardiomyopathy after Kawasaki disease accounted for 81% of the patients. Nineteen percent of patients had congenital heart disease. The percentage of patients less than 15 years old was 80%. Left ventricular assist support had been used in 8 patients (13%). In our conference, 33 patients (55%) were candidates for OHT. Thirty-three patients (55%) died: 29 patients died of heart failure, and 4 patients died suddenly. Twenty-six patients (43%) are alive. Fourteen patients underwent OHT, 12 patients overseas and two in Japan. The 5-year survival rate was 75%. Fourteen patients (23%) have preserved left ventricular ejection fraction by surgery or the use of  $\beta$ -blocker.

**Conclusion:** OHT was an effective treatment for heart failure. However, 86 percent of the patients were treated overseas. The waiting time for transplantation in Japan was very long. Induction of  $\beta$ -blocker can preserve cardiac function, and the time to OHT may be prolonged.

### 要 旨

**背景:** 小児科領域での重症心不全に対する治療は、成人に比較し制約される点が多く、小児心臓移植候補者の予後を知ることは重要である。

**方法:** 1990年から2006年までに院内臓器移植医学的適応症例検討会に、小児科から心臓移植適応について提示した60例(男42例, 女18例)の予後について検討した。

**結果:** 検討会提示時の年齢は0~27歳(中央値13歳)であり、15歳以下の小児が48例(80%)であった。診断の内訳は拡張型心筋症が49%で、拡張相肥大型心筋症、拘束型心筋症、心筋炎、川崎病による虚血性心筋症を加えると80%を占め、先天性心疾患は19%であった。判定の結果は、移植適応が35例(58%)、不適応が9例(15%)、再検討が9例(15%)、外科治療の方針が7例(12%)であった。左室補助人工心臓装着した症例は8例(13%)であっ

平成19年11月29日受付

平成20年6月11日受理

別刷請求先: 〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465

京都府立医科大学小児循環器・腎臓部門 小林 奈歩

た。予後は、死亡33例(55%)、生存26例(43%)、不明1例であった。死亡原因は、心不全死29例、突然死4例で、死亡時期は、検討会提示後4日~14年で、中央値137日であった。心臓移植施行は14例(23%) (海外12例、国内2例)で、移植時年齢は1~21歳で、中央値は5歳であった。移植後の死亡は3例で、5年生存率は75%であった。外科手術や $\beta$ 遮断薬の導入による心機能保持率は14例(23%)であった。

**結論：**院内臓器移植医学的適応症例検討会に提示した小児の重症心不全患者の予後は極めて不良であった。しかし、心臓移植は予後を改善した。また、外科手術の介入や $\beta$ 遮断薬の導入は予後を改善し得る。

## はじめに

本邦では1997年10月に臓器移植法が施行され、2006年までに脳死からの心臓移植が45例に施行された。しかし、15歳未満の小児からの臓器提供は認められていないため、小児科領域の体格の小さい重症心疾患患者の心臓移植は海外渡航に頼らざるを得ない状況である<sup>1, 2)</sup>。一方、成人では左心室収縮力の低下に基づく慢性心不全の治療法としてアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)、 $\beta$ 遮断薬の有効性が確立され、小児科領域でも使用頻度が増加している<sup>3-5)</sup>。また、重症心不全に対する治療のデバイスも増加している。国立循環器病センターでは、1990年から臓器移植医学的適応症例検討会(以下、移植検討会)を定期的に施行し、心臓移植、肺移植、心肺移植の適応の有無を検討してきた。移植検討会へ提示する基準は、「心臓移植以外の治療では余命6カ月から1年以内と推定される症例」であった。移植検討会への提示は、本人、家族の移植希望の有無に関連なく、小児科の検討会で医学的に心臓移植の適応があると判断された症例であった。当院では、心臓移植へのブリッジとなる左室補助人工心臓(left ventricular assist support: LVAS)装着の適応は、原則として心臓移植の適応となる症例としているため、LVAS装着の際に移植検討会に提示した。また、低心機能症例に対するリスクの高い手術で、術後LVAS装着の可能性やその後移植が必要となる場合が推定される場合も検討会に提示した。小児心臓移植候補者の予後を把握することは、小児の重症心不全に対する治療を行う際に役立ち得る。そこで、移植検討会に心臓移植適応判定について提示した患者の予後について検討した。

## 対象と方法

対象は、1990年10月から2006年6月までの約16年間に、当院移植検討会へ小児科から心臓移植の適応について提示した患者60例である。性別は、男42例(70%)、女18例(30%)で、移植検討会提示時の年齢は0~27歳(中央値13歳)である。なお、心肺移植の適応

となる症例については、今回の検討から除外した。方法は、該当患者の診断名、年齢、NYHA(New York Heart Association)のクラス分類、左心室(体心室)駆出率(ejection fraction: EF)、補助循環使用の有無、移植適応判定の有無、移植施行の有無、予後について移植検討会時に提出する心臓移植レシピエントデータシート、診療録から後方視的に検討した。生存率はKaplan-Meier法により算出し、log-rank検定を用いた。

## 結 果

### 1. 検討症例の概要

年次別の心臓移植検討症例数を示す(Fig. 1)。臓器移植法が施行された1997年以後は45例(75%)で、症例数の増加を認めた。心不全の原因となった疾患は、拡張型心筋症(DCM)29例(48%)、拡張相肥大型心筋症(d-HCM)8例(13%)、拘束型心筋症(RCM)6例(10%)、心筋炎3例(5%)、川崎病の冠動脈障害による虚血性心筋症3例(5%)、先天性心疾患11例(18%)であった(Fig. 2)。DCMのなかでは、先天性完全房室ブロックに対するペースメーカー植込み術後の心筋症3例、アドリアマイシン投与後の心筋症1例が含まれた。心筋炎では、2例が心筋炎後の心筋症であった。DCM、d-HCM、RCMは計43例で、全体の71%を占めた。また、先天性心疾患の内訳は、Fontan手術後3例、修正大血管転位術後2例、Fallot四徴術後2例、両大血管右室起始・肺動脈閉鎖術後1例、両大血管右室起始・共通房室弁口・modified Blalock-Taussigシヤント(mBT)術後1例、左心室流出路狭窄を伴う肥大型心筋症を伴うFallot四徴・mBT術後1例と大動脈弁狭窄術後でRCM様の血行動態を示す1例であった。

移植検討会提示時の年齢は、0~5歳16例(27%)、6~10歳9例(13%)、11~15歳23例(40%)、16~20歳8例(13%)、21~27歳4例(7%)であった(Fig. 3)。国内での臓器移植が困難であると考えられる0~10歳までの症例は25例で42%を占め、15歳以下の小児が全体の80%であった。

移植検討会提出時のNYHAクラス分類についてはNYHA1度1例、NYHA2度6例(10%)、NYHA3度6

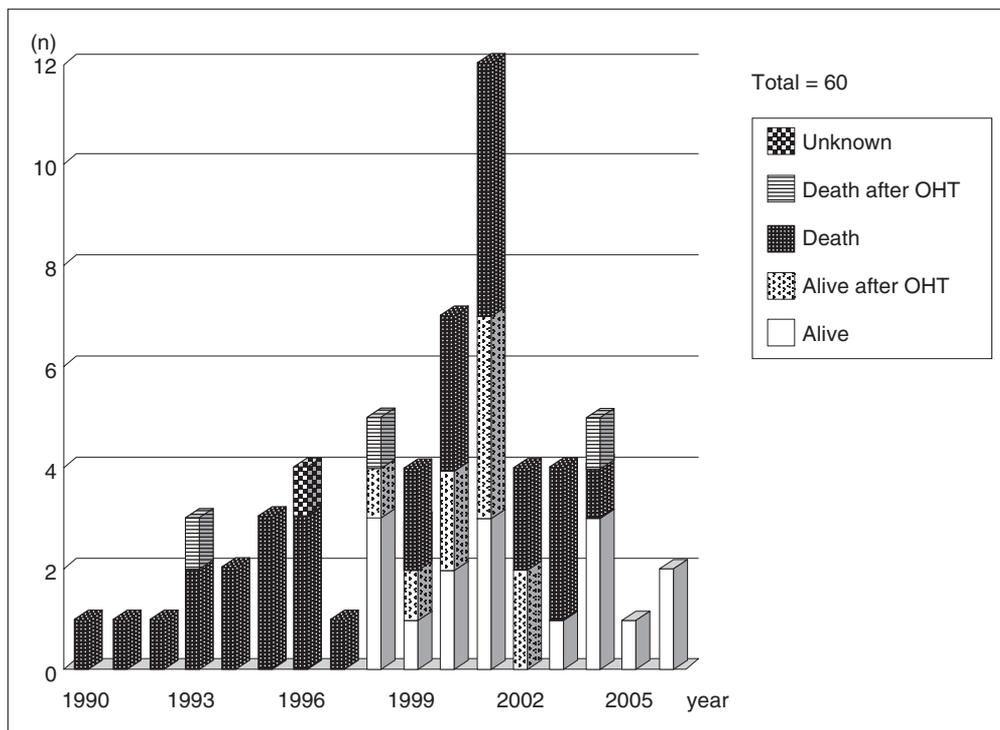


Fig. 1 Number and outcome in candidates for orthotopic heart transplantation (OHT) by year.

例(10%), NYHA 4 度47例(78%)であった。体心室のEFは20%未満19例(32%), 20~30%未満19例(32%), 30~40%未満11例(18%), 40~50%未満4例(6%), 50%以上7例(12%)であった。なお、体心室のEFが40%以上の症例は、RCMの全6例、d-HCMの2例、DCMの1例、Fallot四徴でHCM合併の1例、大動脈弁狭窄術後でRCM様血行動態を示す1例であった。LVEF 40%未満が全体の80%を占め、RCM以外の疾患ではEFの低下が著明であった。

## 2. 移植適応判定

当院移植検討会での移植適応判定結果を示す。移植適応は35例(58%)で、不適応9例(15%)、再検討9例(15%)、外科治療の方針7例(12%)であった。不適応の理由は、全身状態が悪化し多臓器障害が進行していた症例5例、全身性の代謝疾患を合併した症例2例であった。家族のサポートが得られない症例が2例あり、社会的な側面から不適応と判断された。再検討と判断された理由は、適応を判断するにはデータが不十分であった症例4例、いずれ移植が必要となる可能性はあるが現段階では適応ありとする時期ではないと判断された症例3例であった。また、移植後の医療を受

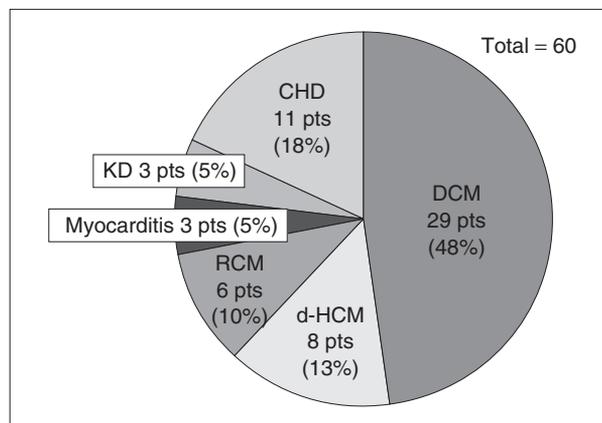


Fig. 2 Distribution of diagnosis in candidates for orthotopic heart transplantation.

DCM: dilated cardiomyopathy, d-HCM: dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy, RCM: restrictive cardiomyopathy, KD: Kawasaki disease, CHD: congenital heart disease, pts: patients

ける際に、精神的な側面や知能の面から、自立可能であるかを再検討する必要があると判断された症例が1例ずつであった。

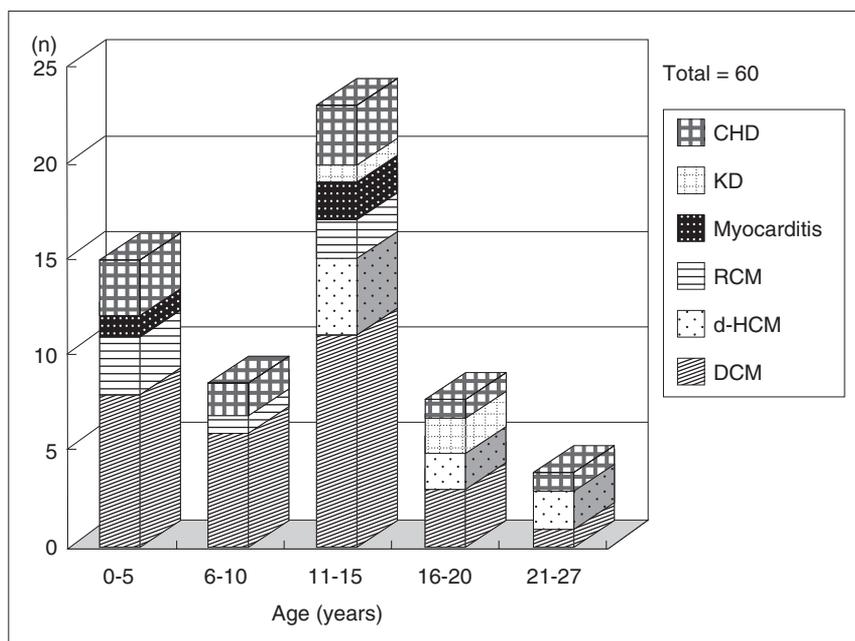


Fig. 3 Distribution of age and diagnosis in candidates for orthotopic heart transplantation.

### 3. 心臓移植

心臓移植施行症例は14例(23%)で、男7例、女7例であった。海外渡航移植12例、国内移植2例で、移植年齢は1~21歳であり、中央値は5歳であった。診断の内訳はDCM7例、RCM3例、川崎病による冠動脈障害による虚血性心筋症2例、心筋炎後の心筋症1例、Fallot四徴術後1例であった。このほかに、移植希望のため渡航したが移植に至らず死亡した症例が2例みられた。術前にLVASを装着した症例は5例であった。国内移植の2例はLVAS装着例であり、LVAS装着から移植までの期間はそれぞれ、362日と500日であった。移植後死亡は3例で、急性期の死亡2例、遠隔期の死亡1例であった。移植検討会提出後から移植までの期間は4カ月~6年3カ月(中央値9カ月)であった。移植後経過観察期間は5カ月~9年(中央値5年)で、移植後5年生存率は75%であった。

### 4. 左室補助循環装置の使用

LVAS装着は8例(13%)で、装着時の年齢は8~31歳(中央値19歳)であった。LVAS装着期間は15~584日(中央値239日)であった。LVAS装着症例の転帰は、心臓移植の施行は5例で、うち1例は死亡した。そのほかに死亡2例、心機能の回復による離脱1例であった。死亡2例のうち、1例は臓器移植法施行前の症例で、1例は国内移植待機中に脳出血のため死亡した。

経皮的心肺補助装置(percutaneous cardiopulmonary support)装着は2例であった。1例は臓器移植法施行前の症例で、2日後死亡した。1例は離脱困難のためLVAS装着に至った。

### 5. 心機能保持群

外科的あるいは内科的介入によりEFの改善あるいはEF低下を抑え、NYHA2度以上を保持できた症例は、14例(23%)であった。うち外科手術を施行した症例は6例であった。DCMに対しては、僧帽弁形成術施行2例、Batista+僧帽弁形成術施行1例であった。先天性心疾患では、Fallot四徴術後の大動脈閉鎖不全に対する大動脈弁置換術施行1例、修正大血管転位Mustard術後に対する三尖弁置換術施行1例であった。この2例はEFが低下し、心不全が強く、手術のリスクが高く、術後LVAS装着の可能性やその後移植が必要となる場合が推定されたため、移植検討会に提出した症例であった。上記の5例において、術後β遮断薬が導入された。そのほかに、HCMを伴うFallot四徴mBT術後に対し心内修復術と心筋切除術を施行した症例1例であった。また、先天性完全房室ブロックのため、ペースメーカー植込み術後のDCMに対し両心室ペーシングを行った症例1例とDCMでLVASを装着したが、心機能の回復によりLVASから離脱した症例1例であった。この2例にもβ遮断薬が導入されていた。そのほ

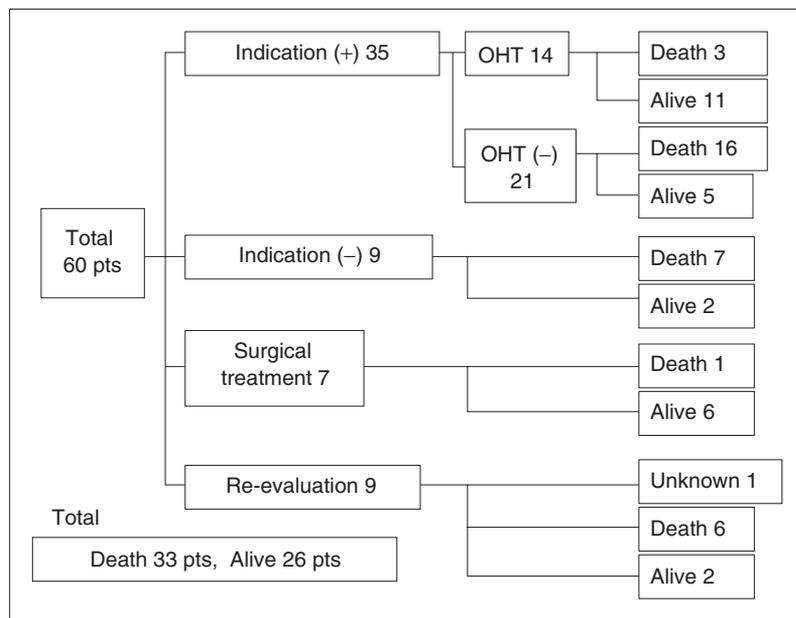


Fig. 4 Outcome in respective groups after conference. OHT: orthotopic heart transplantation

かに、1999年以降で $\beta$ 遮断薬を導入することで心機能が改善したため移植の適応から除外された症例が5例であった。

## 6. 予後

予後は、死亡33例(55%)、生存26例(43%)、不明1例であった。死亡原因は心不全死29例、突然死4例であり、死亡時期は、移植検討会提示後4日~14年で、中央値は137日であった。移植検討会での適応結果別の予後をFig. 4に示した。死亡には心臓移植後の死亡3例が含まれた。外科手術施行症例のうち、術後遠隔期死亡が1例にみられた。この症例は川崎病冠動脈障害による虚血性心筋症の症例であった。また、生存26例には、心臓移植施行後11例、移植ネットワーク登録国内移植待機中1例、外科手術施行6例、両心室ペースング施行1例、LVASから離脱1例、 $\beta$ 遮断薬導入による心機能改善5例が含まれた。

移植検討会提出時からの全症例における生存曲線を示す(Fig. 5)。死亡、心臓移植施行、LVAS装着時点を終点とした。1年生存率は48%と半数以下となり、5年生存率29%、10年生存率22%であった。同様に、心筋症における診断別予後をFig. 6に示した。1年生存率は、DCM 43%、d-HCM 38%、RCM 83%、3年生存率は、DCM 39%、d-HCM 13%、RCM 33%、10年生存率はDCM 34%であった。DCMは1年生存率が50%以下となったが、それ以後の減少はなだらかであった。RCMは、1年生存率は高いが、その後

急激に低下した。d-HCMの1年生存率、3年生存率は3群のうち最も低値であった。

心臓移植施行を除くEF 40%未満の症例で、 $\beta$ 遮断薬が導入されていない21例のうち生存例はみられなかったが、 $\beta$ 遮断薬が導入できた10例中5例が生存していた。また、致死性心室性不整脈がみられた3例にアミオダロンが投与され、2例が生存していた。

移植検討会で、心臓移植適応ありと判断された35例のうち、心臓移植施行群(14例)と未施行群(21例)において、移植検討会提示時からの10年生存率は71%と17%で、心臓移植施行群の生存率は未施行群に比べ有意に高かった( $p < 0.01$ ) (Fig. 7)。移植検討会提出時の年次別予後を示す(Fig. 1)。1997年以前までの提示症例では、不明の1例を除き、心臓移植後の1例も含め14例すべて死亡していた。1998年以後は、死亡例は18例(41%)に留まり、心臓移植、外科治療または $\beta$ 遮断薬導入等の内科的治療により、生存症例がみられるようになった。

## 考 察

移植検討会へ提示する際に、患者の状態を評価するための「心臓移植レシピエントデータシート」を作成しなければならない。心臓については、原則的には断層心エコー図所見、心臓カテーテル検査による心内圧、心筋の組織所見などが必要となる。また、二次性疾患、多臓器疾患がある場合は、他臓器に関する所見も必要である。このため、初期のころは全身状態が急激

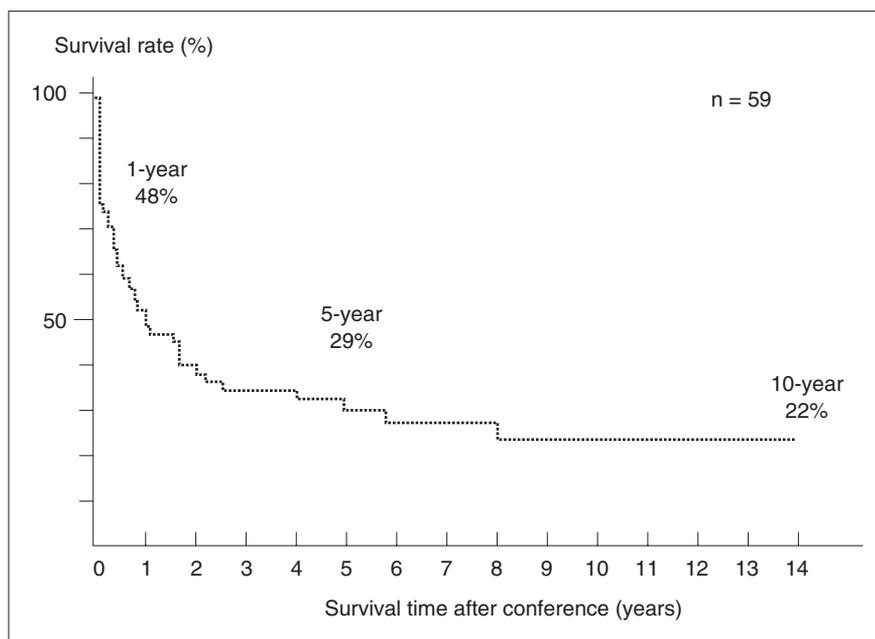


Fig. 5 Survival rates in candidates for orthotopic heart transplantation. Exclude one case unknown.

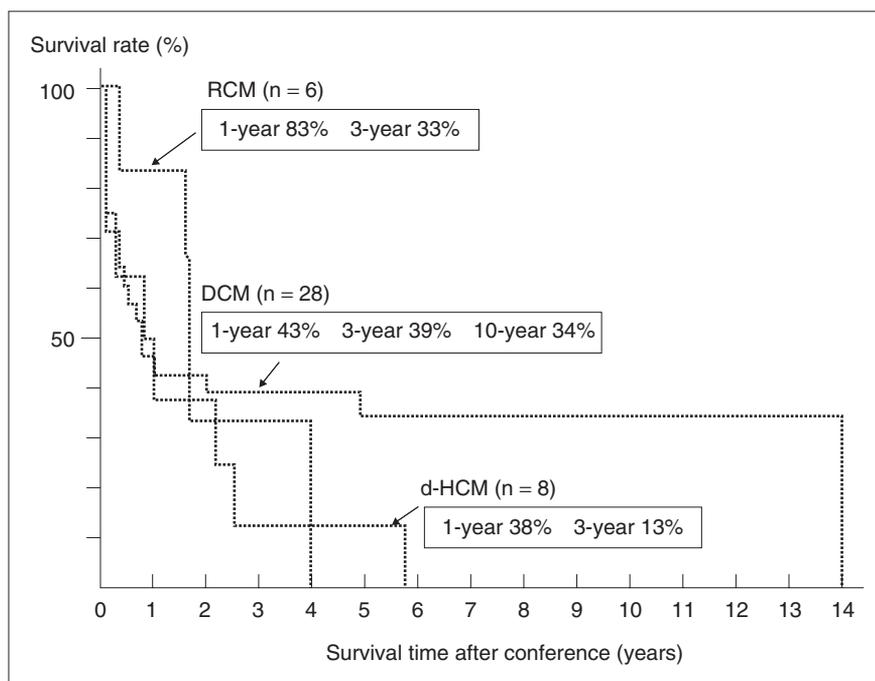


Fig. 6 Survival rates in patients with cardiomyopathy. DCM: exclude one case unknown. DCM: dilated cardiomyopathy, RCM: restrictive cardiomyopathy, d-HCM: dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy

に悪化し検査が施行できず、データが不十分で判断できないため再検討となった場合があった。心臓移植は医学的、社会的なコンセンサスが必要とされるため、手続きとして院内移植検討会、日本循環器学会の心臓

移植適応検討小委員会の移植適応判定を受けなければならない。データが不十分ではコンセンサスを得ることができないため、これらのデータを得る時間も考慮に入れ、準備をしなければならない。

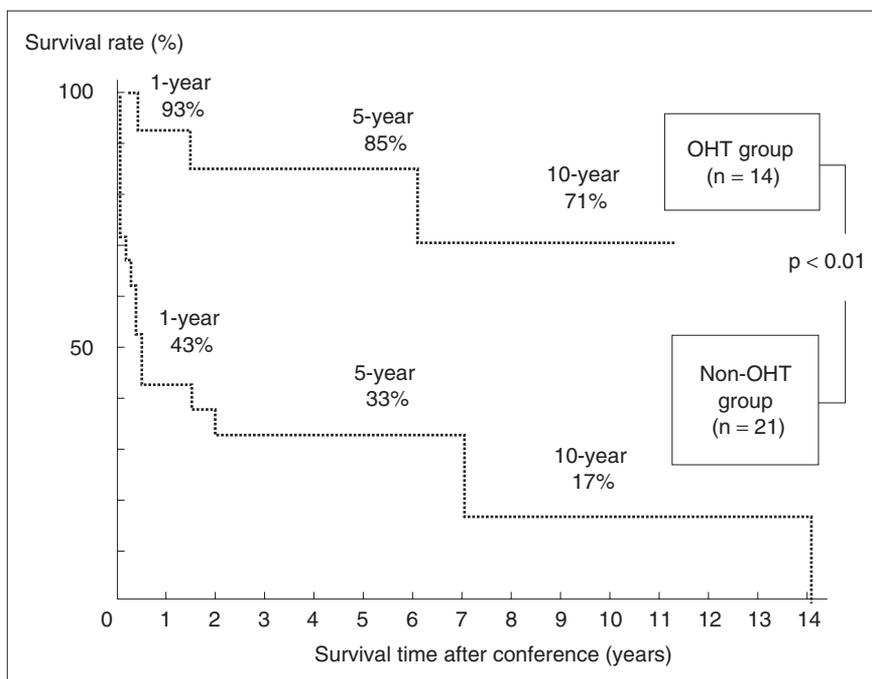


Fig. 7 Survival rates in heart transplantation group and non-heart transplantation group after conference.  
OHT: orthotopic heart transplantation, Non-OHT: non-orthotopic heart transplantation

この検討結果では、心臓移植の適応となる疾患はDCMが約50%で、d-HCMとRCMを合わせると心筋症が71%を占めた。心筋炎後の心筋症や川崎病の冠動脈障害による虚血性心筋症の後天性の原因による心筋症を加えると全体の81%となった。移植検討会提示時の年齢別では15歳未満ではDCMとRCMが多く、11歳以上で後天性の原因による心筋症や、d-HCMがみられた。RCMではNYHAクラス分類、体心室駆出率は保たれている場合が多いが、肺高血圧の進行、突然死があるため、心臓移植適応時期について判断に苦慮することがある<sup>6)</sup>。d-HCMは、急速に心機能低下が進行した症例があった。また、全身性の疾患を合併した二次性心筋症の場合は、本邦では、現段階では移植適応とならない場合がある。

Pediatric Heart Transplant Study Group (PHTSG)の報告<sup>7)</sup>では、DCMは小児のなかで10万人当たり0.58人であり、心臓移植が施行された心筋症のなかで75%を占めていた。小児心臓移植は年間300~350例が施行されており、うち1歳未満の症例が最も多く、1歳未満の原因疾患は75%が先天性心疾患である。わが国では乳幼児の心臓移植が施行されていないため、容易に心臓移植を選択肢として考慮できないため、また、複雑心奇形に対して新生児期、乳児期に積極的に姑息手術、心

内修復術を施行しているため、諸外国の小児の心臓移植の年齢層と適応疾患の分布とは異なる。外科手術の進歩により、複雑心奇形術後症例やFontan術後の患者が増加している。これらの患者のうち、今後心臓移植の適応となる症例が増加する可能性がある。先天性心疾患術後については原因の心奇形も多様であるため、一概にはいえないが、術後の低心機能症例が問題である。体心室が左心室でない症例や、弁の閉鎖不全を伴う場合が多い。また、肺血管床にも問題がある場合も多いため、心肺移植の対象になり得る場合がある。

DCMを主体とする収縮不全に起因する心不全に対しては、成人領域における諸外国の大規模試験において、 $\beta$ 遮断薬、ACE阻害薬の効果が報告され、推奨されている。小児科領域においても、症例数は少ないが有効性が報告されている<sup>7-11)</sup>。米国の多施設共同研究では、DCMや先天性心疾患の46例にカルベジロールが投与され、67%の症状が改善し、左心室EFも16.2%から19.0%に有意に改善したと報告されている<sup>11)</sup>。今回のわれわれの後方視的検討でも、 $\beta$ 遮断薬導入によるEF保持例、心臓移植適応を離脱できた症例がみられた。重症心不全症例に対して至適時期に、 $\beta$ 遮断薬やACE阻害薬を導入することにより、移植検討会提示に至らず、心機能や自覚症状が改善した例もみられ、

QOLを保ちながら経過観察できる期間も長くなりつつある。また、適応は限られるがDCMに対する僧帽弁形成術などの外科的介入も有用であった。1990年代と比べ2000年代では、DCMを主体とする重症心不全の予後が改善しつつある。さらに、dyssynchrony(同期不全)がある低心機能症例に対する心臓再同期療法が施行され、小児においてもこれらの報告症例が増加しつつある<sup>12)</sup>。両心室ペーシング療法を小児に導入した多施設共同研究では、先天性心疾患、心筋症、先天性完全房室ブロックの103例に導入され、QRS間隔を改善すると同時に、体心室のEFは26.2%から39.9%へと有意に改善しており、うち3例は移植待機リストからも除外されたと報告されている<sup>13)</sup>。また、低心機能で致死性心室性不整脈がみられる患者に対して、アミオダロンの導入も考慮すべきである。

2000年代になり渡航移植による長期生存症例もみられるようになり、移植後の5年生存率は諸外国のそれと同程度か上回る<sup>14)</sup>。移植後の新しい免疫抑制薬の開発とともに移植後の生存率は上昇しつつある。しかし、渡航移植は渡航までの手続きの準備期間、長距離の移動というハンディをもつため、移植に至らず死亡する場合もある。国内移植ではドナーが少ないため、LVAS装着症例であっても、待機期間が1~2年とたいへん長く、移植を受けられる症例はごくわずかである。本邦では、諸外国に比べ移植に至るまでの障害が大きく、移植を取り巻く環境を改善していく必要がある。LVASを合併症なく長期に使用できることは、心臓移植への可能性を高めることができ得る。しかし、現在使用可能なLVASは体重が30kg以上である。低年齢症例の心臓移植までのブリッジとして使用できる補助循環装置の今後の開発に期待しなければならない。小児の重症心不全に対する治療法は成人に比べ、いろいろなデバイスの使用についても制約される点が多いが、医療の進歩により選択肢は増加しつつある。至適時期に治療し、慎重に経過観察していくことが重要である。

## 結 語

移植検討会に提示した小児の重症心不全患者の予後は極めて不良であった。しかし、心臓移植は予後を改善した。また、外科手術の介入やβ遮断薬の導入は予後を改善し得る。

## 【参考文献】

- 1) 福嶋教偉, 松田 暉: 本邦・世界における小児心臓移植の実態. 松田 暉(編): 小児の心臓移植・肺移植. 東京, 日本医学館, 2003, pp64-71
- 2) 小林俊樹: 小児海外渡航心臓移植症例の実態. 松田 暉(編): 小児の心臓移植・肺移植. 東京, 日本医学館, 2003, pp72-73
- 3) The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; **325**: 293-302
- 4) Shaddy RE:  $\beta$ -blocker therapy in young children with congestive heart failure under consideration for heart transplantation. *Am Heart J* 1998; **136**: 19-21
- 5) 大内秀雄, 越後茂之: 小児心不全に対する $\beta$ ブロッカー治療の検討. 松田 暉(編): 小児の心臓移植・肺移植. 東京, 日本医学館, 2003, pp12-15
- 6) Hayashi T, Tsuda E, Kurosaki K, et al: Electrocardiographic and clinical characteristics of idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Circ J* 2007; **71**: 1534-1539
- 7) Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, et al: Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: AHA scientific Statement. *Circulation* 2007; **115**: 658-676
- 8) Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; **94**: 2807-2816
- 9) Azeka E, Franchini Ramires JA, Valler C, et al: Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 2034-2038
- 10) Giardini A, Formigari R, Bronzetti G, et al: Modulation of neurohormonal activity after treatment of children in heart failure with carvedilol. *Cardiol Young* 2003; **13**: 333-336
- 11) Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, et al: Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: An initial multicenter experience. *J Pediatr* 2001; **138**: 505-511
- 12) Nelson GS, Berqer RD, Fetis B, et al: Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Circulation* 2000; **102**: 3053-3059
- 13) Dubin AM, Janousek J, Rhee E, et al: Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: An international multi center study. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 2277-2283
- 14) 小野安生, 福嶋教偉: 小児期拡張型心筋症の自然予後: 心臓移植対象例における検討. 山口 徹, ほか(編): *Annual Review 循環器* 2008. 東京, 中外医学社, pp297-301