

小児期慢性心不全への機械的循環補助と心臓移植

大阪大学医学部附属病院移植医療部
福畠 教偉

はじめに

小児の心不全においても成人同様に様々な内科的・外科的治療の開発に伴い、治療成績も向上した。しかし、重症呼吸器疾患、開心術における人工心肺離脱不能、心筋炎などの急性心不全、拡張型心筋症(DCM)などによる慢性心不全などにおいて機械的循環補助(mechanical circulatory support; MCS)を必要とする場合がある。それでも心不全が改善しない場合には、心臓移植が必要となる。前3つのMCSの主な目的は心機能改善後の離脱(bridge to recovery; BTR)であり、後者の目的は心臓移植までのブリッジ(bridge to transplant; BTT)である。

わが国の場合、1997年に施行された「臓器の移植に関する法律」が「本人の生前の書面による意思表示」が脳死臓器提供の必須条件としていたため、15歳未満からの脳死臓器提供は行えず、また成人からの心臓提供も極めて少ない状況である(法制定後13年で69件)。そのため、DCMによる慢性心不全の小児の診療にあたる場合、欧米とは異なり、家族に心臓移植の話をするタイミングを見つけるのが難しいばかりでなく、話をしたとしても家族の同意を得ることも難しい。

本論文は、わが国の小児循環器医の直面している、慢性心不全治療の大切な側面を描いている点で評価できる論文である。

1. 小児心臓移植の適応基準

まずMCSを論じる前に、小児期DCMの心臓移植の適応基準について述べる。小児からの脳死臓器提供が開始されるに当たり、本学会が中心になり、小児心臓移植の適応基準のガイダンスを定めた。

β遮断剤、ACE阻害剤の有効性にはまだ議論があり、必ずしもこれらの薬剤の使用効果を必須の条件としなくて良い。薬剤治療に反応しない心不全症状を認めれば適応と考えられるが、十分な内科的治療を行った上で、Table 1の所見を認めるDCMは予後不良であり、心臓移植の適応と考えられる。

したがって、本論文の症例の場合、2回目の入院で再度olprinoneを使用した時点で、心臓移植のことを念頭にいた治療方針を立てた方が良かったように思う。しかし、わが国の事情を考慮すると、まだそれほど悪くないのに、家族にその旨を説明することは容易ではなかったであろう。しかし、本症例のように、このような基準に入った患児は、心不全入院の間隔は急激に短くなり、心不全も重症化し、救命するタイミングを逸することが多い。Pimobendanは一時的に心不全を改善するが、長期予後は改善しないと報告されているので、この薬剤が必要と判断した時点で、心臓移植を検討した方が良い。

心エコー検査ではLVEFが31%であっても、心プールセンチで15.1%であれば、その方が正確に心収縮能を表している。また、本症例では喘息のため、carvedilolが使用できず、心不全の入院を繰り返すことになっており、早期に循環不全になる可能性の高い症例であったと考える。

もし可能であれば、2回目の入院での治療後、症状が安定し退院する前に、家族に心臓移植の選択肢があることを提示し、同意が得られれば、心臓移植の適応を判定するための検査をするのが良い。この年齢であれば、可能な限り、心筋生検をして診断を確定することが重要である。特に本症例は先天性ミオパチーを合併しており、心筋にも骨格筋と同様の病理学的所見があるかどうかを検討しておく必要がある。ミオパチーによっては、呼吸筋が傷害されるものもあり、その場合は心臓移植の禁忌となる。

また、肺高血圧(肺血管抵抗(PVR)>6 W.U.)は心臓移植の禁忌となるので、必ず心臓カテーテル検査を行い、PVRを測定しない限り、心臓移植の適応を判断できない。

2. 小児へのMCSの臨床応用

小児は、体格に応じて機械や送脱血管を小型化にしなければならない。そのため、回路が細くなり、ポンプの充填量が少なり、一回拍出量も減るため、血栓ができやすく、脳梗塞などの合併症を引き起こしやすい。また、小児は肝腎機能障害、感染症に対する抵抗力も少ないため、循環補助に成功しても合併症で死亡する場合が多い。

Table 1 Indication for heart transplantation for children with dilated cardiomyopathy

I	Left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) >25 mmHg
II	Left ventricular ejection fraction (LVEF) <30%
III	Refractory and lethal ventricular arrhythmia
IV	Near-death experience
V	Onset after 2 years of age
VI	Catecholamine requirement

米国では、2004年夏から4つのセンターが中心となって、小児用補助人工心臓(VAS)の開発を推進している。しかし、未だに Food and Drug Administration (FDA) で認可された VAS はなく、長年米国でも成人用の VAS が小児の BTT にも長らく使用されてきた。近年 Berlin Heart が米国でも多用され¹⁾、FDA に認可され、米国でも近年多用されるようになった。

Berlin Heart は、ポンプやカニューラに様々なサイズがあり、新生児(2.5 kg 以上)から成人まで使用可能であり、両心室補助を行う際には右 VAS には左 VAS の一つ小さいサイズを用いることが多く、同期モードも可能である。しかし、Hetzer ら¹⁾の Berlin Heart を装着した小児例の平均補助期間は 53.2±83.9 日であり、わが国での長期待機に使用できるものではない。したがって、小児心不全で MCS を検討する場合は、序文にも述べたように BTR か、BTT しかなく、destination therapy とはなり得ない。

DCM による循環不全の場合に extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) を行っても回復する症例は極めて稀で、出血傾向、肺浮腫、脳血管障害などの多臓器不全(MOF)になり、VAS 装着のタイミングを逸することが多い。急激な循環不全でやむなく ECMO を装着することは起こりうるが、可及的早期に VAS に切り替える方が良い。したがって、徐々に悪化傾向になる DCM 症例の治療にあたる際には、循環不全に陥る前に、予め VAS ならびに心臓移植の説明を本人・家族に行い、いつでも VAS に移行できるように準備しておくことが重要である。尚、本症例の場合は、体格が成人と同じであり、十分に現在治療で臨床応用されている埋込み型 VAS も使用できたと考えるので、できれば埋込み型 VAS の装着できる心臓移植実施施設に紹介しておいても良かったかと思う。

3. MCS の適応基準

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 80 mmHg 以下、心係数 2 l/min/m² 以下などを認める場合)が MCS の適応となる。可能な限り MOF(肝腎機能障害、呼吸器障害、感染症など)に陥る前に、MCS を考慮する方が、VAS 後の予後が良い。

4. 当院での BTT を目的とし小児 VAD の経験

1990年8月～2010年7月までに当院の心臓移植検討会で心臓移植の適応と判断した18歳未満の44例(臓器移植に関する法律施行前4例)のうち、待機中に BTT 目的の MCS を要したのは14例で、当院で9例の装着を行った(Table 2)^{2, 3)}。年齢は3～17歳(平均11.4歳)で、男児7例、女児2例であった。原心疾患は、拡 DCM 8例、拘束型心筋症(RCM)1例であった。法施行前の1例を除き、全例日本臓器移植ネットワークに登録した。

VAS 装着8例中、VAS 装着前に3例で ECMO が、1例で IABP が装着されていた。7例で国循環型 VAS、1例で HeartMate-IP VAS を装着した。

ECMO 装着の1例は装着後5日目に脳出血のため死亡した。VAS 装着8例中、6例で心機能の改善を認めたため、VAS の離脱を試みた(VAS 装着後76～743日:平均310±315日)。5例で離脱後心不全が再度悪化し、再装着した(離脱期間7～1643日:平均631±770日)。残りの1例は心機能が改善し status 2 で自宅待機中である(離脱後2287日)。

4例が心臓移植(国外2例、当院2例)を受け、1例が就職、2例が通学中である。残りの2例は心臓移植待機中(VAS 装着下1例、自宅(status 2)1例)である。1例が VAS 装着後脳血管障害で、1例が VAS 離脱後再度心不全の際に MOF に陥り、VAS 再装着したが死亡した。

以上のように、小児であっても体重が許せば積極的に VAS を装着することにより、DCM の予後が改善するものと考えられる。

Table2 Children implanted mechanical circulatory support for bridge to heart transplantation in Osaka University Hospital (OUHp)

Ventricular assist support (VAS) cases

	Age	Sex	BW (kg)	BSA (m ²)	Diagnosis	VAD type	Outcome	Support days*
1	17	boy	51	1.48	DCM	NCVC	HTx in USA	alive 120
2	15	boy	56	1.76	DCM	Heart Mate IP	BTR status 2	alive 686
3	7	girl	20	0.83	DCM	NCVC	BTR, reVAS, HTx in Germany	alive 266
4	13	boy	45	1.59	DCM	NCVC	BTR, reVAS, HTx in OUHp	alive 825
5	10	girl	26	1.06	DCM	NCVC	BTR, reVAS, HTx in OUHp	alive 645
6	11	boy	32	1.10	DCM	NCVC	BTR, reVAS, waiting	alive 1101
7	15	boy	40	1.37	RCM	NCVC	BTR, reVAS, died	dead 156
8	14	boy	35	1.28	DCM	NCVC	died	dead 782

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cases

	Age	Sex	BW (kg)	BSA (m ²)	Diagnosis	ECMO	Outcome	Support days*
1	5	M	16	0.58	DCM	ECMO	Cerebral hemorrhage	dead 8

* : at July 28th, 2010. In children re-implanted VAS, total of 1st and 2nd VAS support days

BW: body weight, BSA: body surface area, VAS: ventricular assist support, HTx: heart transplantation, NCVC: National Cardiovascular Center, OUHp: Osaka University Hospital, DCM: dilated cardiomyopathy, RCM: restrictive cardiomyopathy

おわりに

本年7月17日に改正移植法が施行され、「本人の意思が不明な場合には家族の書面による同意で脳死臓器提供が可能」となれば、国内でも小児心臓移植を受ける機会も増加することが期待される。そうなれば、小児循環器医も、VASおよび心臓移植という選択肢を余裕を持って本人・家族に説明することができるようになり、本症例の著者らのようなご苦勞をしなくてもすむようになるものと信じる。

【参考文献】

- 1) Hetzer R, Potapov EV, Stille B, et al: Improvement in survival after mechanical circulatory support with pneumatic pulsatile ventricular assist devices in pediatric patients. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 917-925
- 2) 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臓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: 132-139
- 3) 福寫教偉, 宮本裕治, 大竹重彰, ほか. 小児末期的循環不全に対する機械的循環補助並びに心臓移植. *日小循誌* 2003; 19: 47-52