

Review

【小児重症心不全治療の現状と将来】

小児心臓移植患者の遠隔期の管理

小垣 滋豊

大阪大学大学院医学系研究科小児科

Long-term Medical Care after Pediatric Heart Transplantation

Shigetoyo Kogaki

Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

Survival after pediatric heart transplantation has been improving ever since the procedure was first performed. The international survival data showed that the actual 5-year survival rate was approximately 70%. This improvement was observed mostly in the period immediately following heart transplantation, but intermediate and late mortality have not improved. Therefore, how to manage pediatric recipients in the long term after heart transplantation is important issue. Not only management of immunosuppressive therapy and rejection but also detection and treatment of major post-transplant complications, including infection, coronary allograft vasculopathy, renal dysfunction and malignancy are essential. In addition, other important issues are to assess somatic growth and intellectual and psychosocial development in children after heart transplantation. Transitional care, including management of nonadherence in adolescents after transplantation, is also important. Total post-transplantation care by a multidisciplinary team may improve long-term outcome after pediatric heart transplantation.

Keywords: pediatric heart transplantation, post-transplant follow-up, recipient care, long-term outcome

小児心臓移植の予後は年代とともに改善傾向にあり、国際的には最近の5年生存率は約70%、日本人小児では90%を超えている。しかし、この短期的な予後改善は移植後急性期の生存率改善によるところが大きく、移植後の中長期的な罹病率や死亡率は必ずしも改善していない。したがって小児心臓移植後の遠隔期をいかに管理するかが重要な課題である。心臓移植後の長期的な管理において、免疫抑制療法と拒絶の管理を中心に、主たる移植後合併症である感染症、移植心冠動脈病変、腎機能障害、悪性腫瘍の監視と管理が重要である。加えて、小児においては、移植後の身体発育、精神運動発達、心理社会的機能の発達も重要であり、これらの評価と服薬アドヒアランスの問題を含めた移行期の管理が必要である。今後、多職種による総合的な移植後管理により、小児心臓移植後遠隔期の予後がさらに改善されることが望まれる。

はじめに

国際心肺移植学会 (ISHLT) の報告によると年間500~600人の小児(18歳未満)が心臓移植を受けており、最近の移植後成績は15年生存率が約50%(移植後1年生存者では約60%)と報告されている¹⁾。日本国内においても2010年に改正臓器移植法が施行

されて以降、限られた数であるが国内のドナーから移植術が施行され、今後少数例ずつであるが移植後管理を必要とする国内移植患者が増えることが想定される。小児心臓移植後の成績は、時代が新しくなるとともに改善されているが、これは術後急性期における死亡率の減少による改善が大きく、移植後1年以降の生存曲線の降下率が年代とともに大きく改善している

わけではない¹⁾。小児の心臓移植後管理については、海外の主たる小児心臓移植施設においても、それぞれ独自のマニュアルを作成して移植後管理を行っており²⁾、まだ具体的な管理指針の標準化がなされていないのが現状である。移植後管理には、移植を受けた小児をとり巻く社会環境や生活習慣、文化などにも影響を受けるため、日本においても独自のよりよい小児移植後管理マニュアルの作成が求められるが、今後の課題である。本稿では、海外で実践されている管理の概要をもとに日本人小児の心臓移植後管理の経験をふまえて、小児の心臓移植後管理（遠隔期を中心に）の基本と要点を述べる。今後日本人小児の国内移植症例が着実に蓄積され、国内で統一した小児心臓移植後管理の体系と診療体制が確立されることが望まれる。

免疫抑制療法

移植後早期の免疫抑制療法は、カルシニューリン阻害薬（CNI）であるシクロスポリン（CYA、ネオール[®]）またはタクロリムス（TAC、プログラフ[®]）に、

プレドニゾロン（PRD、プレドニン[®]）とミコフェノール酸モフェティル（MMF、セルセプト[®]）を加えた三剤併用療法が基本である³⁾（Table 1）。に免疫抑制薬の投与の具体例を示す。移植術前に腎機能障害が存在する例や免疫学的なハイリスク症例（PRA高値、クロスマッチ陽性等）では、導入療法（induction therapy）として抗IL-2Rモノクローナル抗体（Basiliximab、シムレクト[®]：移植当日（Day 0）と術後4日（Day 4）に1回12mg/m²（成人量20mg/dose）を生理食塩液又は5%ブドウ糖液で50mL以上に希釈し、30～60分で投与）やTリンパ球を標的とするポリクローナル抗体製剤（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（ATG）、サイモグロブリン[®]）を使用して、早期のCNIの投与量を減量する治療が行われている³⁾。これにより移植後早期の急激な腎機能低下を回避する。最近は、ハイリスク症例に限らず、導入療法と免疫抑制薬を併用するプロトコール（Fig. 1）を用いている施設もある⁴⁾。

CYAとTACは、血中濃度（トラフ値）をモニターしながら投与量を調整する。移植術後急性期は血中濃

Table 1 Immunosuppressive therapy

MP:	ICU (post-ope.) MP 2.5mg/kg/dose iv. x3 (every 8 hours) MP 0.5mg/kg/dose iv. (every 12 hours) until enteral route is available.
PRD:	~1 month 0.4mg/kg/day 1~2 months 0.3mg/kg/day ~3 months 0.2mg/kg/day ~6 months 0.05~0.1 mg/kg/day Maintenance PRD should be discontinued after 6 months, if possible.
CYA:	48 to 72 hours after transplant, oral CYA 3mg/kg/day in divided doses every 8-12 hours Measure levels of CYA on a daily basis until stable and then twice weekly. Target trough levels are as follows: 0~3 months 350~400 ng/mL 3~6 months 250~300 ng/mL (typical dose 4~8mg/kg/day) 1~2 years 150~200 ng/mL 2~ years 100~150 ng/mL
TAC:	48 to 72 hours after transplant, oral TAC 0.03~0.1 mg/kg/day in divided doses every 8-12 hours Adjusted to target trough levels as follows: Acute phase 9~15ng/mL 0~3 months 8~12ng/mL 3~12 months 8~10ng/mL 1~2 years 6~8ng/mL 2~ years 4~8ng/mL
MMF:	Starting at 20mg/kg/day, every 12 hours, and gradually advance to 40mg/kg/day. Uptitration every 2-3 days if GI tract stable until target dose achieved. (Cf. Adjusted to target trough levels of 2 to 4 mg/dL or 3 to 7 mg/mL) WBC count should be >5000~6000/mm ³ . If WBC <4000/mm ³ , a dose should be decreased.
EVL:	Administration may be considered, in case a patient has progressive renal dysfunction, coronary allograft vasculopathy and PTLD. Starting at 0.03~0.06mg/kg/day, every 12 hours, at least 6 months after transplantation. Target trough levels are 3.0~8.0ng/mL

MP: methylprednisolone, PRD: prednisolone, CYA: cyclosporine, TAC: tacrolimus, MMF: mycophenolate mofetil, EVL: everolimus

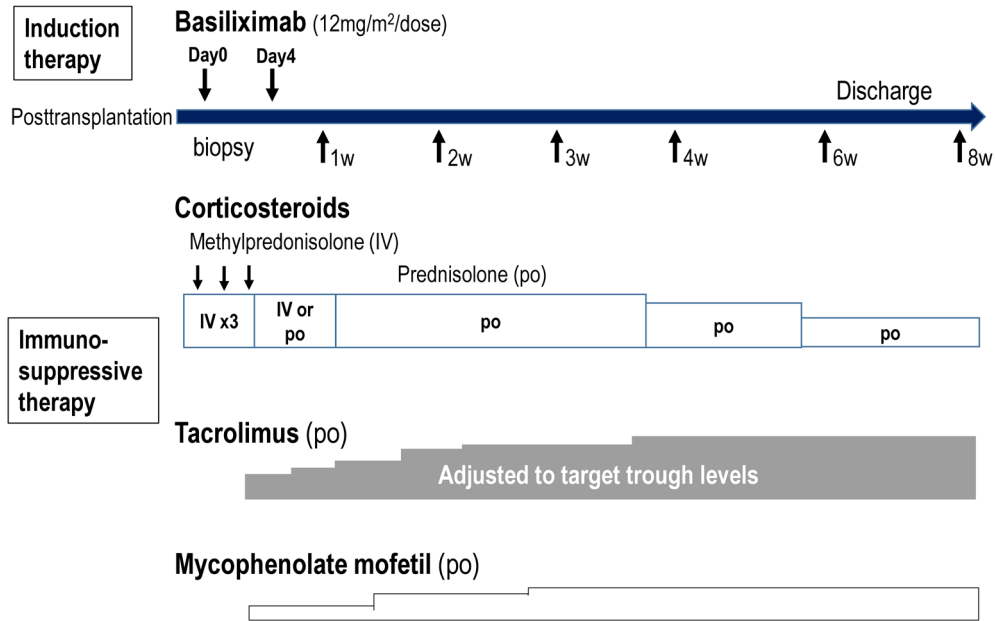


Fig. 1 Post-transplant immunosuppression regimen

One of the contemporary immunosuppression regimens in pediatric heart transplantation. The figure shows a brief outline of tacrolimus-based triple immunosuppressive therapy combined with induction.

Table 2 Adverse effects of immunosuppressive agents

PRD:
Hypertension, short stature, obesity, acne, hirsutism, osteonecrosis of the femoral head
CYA:
Renal dysfunction, seizure, liver dysfunction, tremor, hypertension, diarrhea, gingival swelling, hirsutism
TAC:
Renal dysfunction, seizure, tremor, hypertension, diabetes mellitus, cardiac hypertrophy
MMF:
Leukocytopenia, diarrhea, nausea/vomiting, abdominal pain
EVL:
Stomatitis, peripheral edema, interstitial pneumonia, delayed wound healing, diarrhea

PRD: prednisolone, CYA: cyclosporine, TAC: tacrolimus, MMF: mycophenolate mofetil, EVL: everolimus

度が急に高くなると腎機能障害を起し、時に透析を要するため、投与量は漸増しながら慎重に調整する。先行する導入療法があれば、血中濃度が目標に達するのに数日の余裕をみることができる。目標とする血中濃度トラフ値は、拒絶反応がなければ移植後経過とともに漸減可能である (Table 1)。TACは、CYA、ボセンタン、カリウム保持性利尿薬と併用禁忌であり、CYAは、TAC、ボセンタン、スタチン、カリウム保持性利尿薬などと併用禁忌である。CYAとTACともにCYP3A4酵素で代謝される他の薬物 (クラリスロマイシン、ニフェジピン、グレープフルーツジュースなど) との併用により血中濃度が上昇する可能性があるため注意する。空腹時内服では血中濃度が高くなる。

移植後3~6か月以内に可能な限りPRDの減量中止を考慮する。ステロイド維持療法はグラフト拒絶を抑制せず、維持療法においてステロイドを使用しないほうが長期成績は良いという報告もあり⁵⁾、ステロイドの副作用や成長を考慮して、移植後6か月以内にステロイドを中止することを計画する。それぞれの免疫抑制薬には注意すべき副作用があり (Table 2)、なかでも感染症、腎機能障害、悪性腫瘍や思春期の怠薬に結びつく容姿に関連する副作用には特に留意する必要がある。

経過中に液性拒絶反応を発症した例、移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) を発症した例や中等度以上の腎機能障害をきたした例では、エベロリムス (EVL, サータィカン) の使用を考慮する。PTLDや腎機能

障害例では、EVLを導入することで可能な限りCNIの投与量を減量することを試み、PTLD合併例ではMMFの中止も考慮する。

急性拒絶反応の診断と治療

1. 急性拒絶反応の発見

急性拒絶反応を早期に発見し早期に対処することが重要である (Table 3)。急性拒絶反応に特有な症状はないが、初期症状として全身倦怠感や発熱が見られる。進行すると心機能の低下による全身状態の悪化 (易疲労, 呼吸困難, 浮腫) が生じる。

急性拒絶を見逃さないように、移植術後1週間は、胸部X線, 心電図, 心エコー, 血液検査を毎日施行する (Table 4)。以後は2~3日に1回とし, 術後4週間を越え安定していれば1週間に1回とする。急性拒絶反応がなく全身状態が安定し, 退院時指導が完了すれば移植後約1~2か月で退院となる。退院後は, 術後6か月までは外来受診日 (1回/2週間) に各

検査を行い, 6か月以降は1か月に1回の定期外来検診とする。移植後1年で一通りの検査を行い, 以降は月1回の外来受診と年1回の入院検査 (心内膜心筋生検, 冠動脈検査) を継続する。移植後遠隔期に血清BNP値の推移を見ておくことは重要で, 急峻な上昇傾向があれば急性拒絶を鑑別する必要がある。

2. 拒絶反応の診断

急性細胞性拒絶反応の診断は, 原則として心内膜心筋生検による組織学的診断⁶⁾に基づく (Table 5)。急性拒絶反応といえば細胞性拒絶反応を示すことが多いが, 液性抗体 (免疫組織染色で証明) が移植心を傷害する抗体関連型拒絶反応 (AMR) も約3~15%に出現する。AMRは移植後4週間以内出現する可能性が高いが, まれにそれ以降でも起こることがあり, PRA値を測定することはスクリーニングとして有用である。

心筋生検の基本的スケジュールは,

a) 初回は移植術後7日目, 以後退院まで1回/2~4週

Table 3 Clinical signs of acute rejection

1) Symptoms: fatigue, tachycardia, fever, signs of heart failure
2) Auscultation: III/IV cardiac sounds, heart murmur
3) ECG: more than 20% changes in the sum of QRS voltages (I, II, III, V1, V6) New-onset arrhythmia (supraventricular, ventricular, blocks)
4) Chest X-ray: cardiomegaly
5) Echocardiography: poor contractility, LV wall hypertrophy, pericardial effusion
6) Blood examination: elevation of BNP and LDH levels
7) Immunological examination:
a) Changes in WBC counts
b) Changes in cross-match reaction to donor T lymphocytes
c) Elevation of PRA (Panel reactive antibody) levels

Table 4 Routine post-transplant evaluations

Post-transplantation	1 week	1 month	3 months	6 months
Chest X-ray	◎	●	●	◇
ECG	◎	○	●	◇
Echocardiography	◎	●	●	◇
Endomyocardial biopsy	●	●	◇	■
Coronary angiography			at discharge	6 months
General blood examination	◎	○	○	◇
Trough levels of IS	◎	◎	○	◇
Hemostatic function	○	●	●	■
Lipids levels	○	●	●	◇
Bacteriological culture	○	●	●	■
EBV DNA	○	○	●	■
CMV antibody titer			at discharge	■
β glucan, endotoxin	○	○	◇	■
Lymphocyte subsets, PRA	●	●	◇	as needed

◎ 1/day, ○ 2/week, ● 1/week, ◇ 1/2 weeks, ■ 1/month

(例：移植後 1, 2, 3, 4, 6, 8 週目)

- b) 退院後術後 6 か月まで 1 回/月
c) 術後 6 か月以後 1 年以内は 1 回/3 か月, 1 年以後は年に 1 回

である。臨床症状や検査所見から拒絶が疑われる場合には定期的心筋生検以外でも心筋生検を行うことを躊躇せず方針を決定することが重要である。

3. 心内膜心筋生検の手順

右大腿静脈または右内頸静脈よりロングシース（体格に合わせて 6~7 Fr）を経皮的に右心室に挿入し、生検用鉗子（バイオトーム）を用いて心室中隔右心側の組織を採取する。内頸静脈からのロングシースは既存の J シースを利用することが可能である。大腿静脈からのアプローチでは、あらかじめ先端を屈曲加工したロングシースを用いる。生検検体数は 3~5 個が望ましい。心筋生検中は必ず血圧と心電図をモニター

し、心エコーがいつでも行えるように準備しておく。心内膜心筋生検の合併症として、心タンポナーデ、右脚ブロック、三尖弁閉鎖不全の増悪などに注意する。なお三尖弁閉鎖不全が III 度以上の際には、左室の生検を考慮する。採取した生検組織は、10%ホルマリン固定および新鮮凍結標本とする。原則的として、Hematoxylin-Eosin 染色, Masson trichrome 染色, 凍結標本を用いた免疫組織学的染色 (C4d, CD68 など) を行う。

4. 心筋生検所見に基づく治療方針

国際心肺移植学会 (ISHLT) の組織学的診断基準に基づき判定する (Table 5)。急性細胞性拒絶中等度 (Grade 3 以上) の変化を認めた場合は速やかに治療を開始する。基本的には、まずメチルプレドニゾロン (MP) パルス療法を施行し、2 回無効な場合には抗胸腺細胞抗体製剤 (ATG) を用いる (Table 6)。ま

Table 5 ISHLT standardized cardiac biopsy grading: Acute cellular rejection

ISHLT 2004		ISHLT 1990	
Grade 0R	No acute rejection	Grade 0	No acute rejection
Grade 1R, mild	Interstitial and/or perivascular infiltrate with up to 1 focus of myocyte damage	Grade 1, mild A-Focal	Focal perivascular and/or interstitial infiltrate without myocyte damage
		B-Diffuse	Diffuse infiltrate without myocyte damage
		Grade 2, moderate (focal)	One focus of infiltrate with associated myocyte damage
Grade 2R, moderate	Two or more foci of infiltrate with associated myocyte damages	Grade 3, moderate A-Focal	Multifocal infiltrate with myocyte damage
		B-Diffuse	Diffuse infiltrate with multifocal myocyte damage
Grade 3R, severe	Diffuse infiltrate with multifocal myocyte damage+edema+hemorrhage+vasculitis	Grade 4, severe	Diffuse, polymorphous infiltrate with extensive myocyte damage+edema+hemorrhage+vasculitis

Table 6 Treatment of acute cellular rejection

- 1) **MP pulse therapy:** (Do not change doses of other immunosuppressive agents during therapy)
MP: 20mg/kg/day IV (one hour infusion) for 3 days
Endomyocardial biopsy should be scheduled on the 2nd~4th day after therapy.
Repeat MP pulse therapy if the ISHLT grade of biopsy is not improving.
- 2) **ATG (Antithymocyte globulin)**
Thymoglobuline: 1.0~1.5mg/kg/day IV for 5 days
Mixed in 250~500mL of saline and given over 12 hours.
Endomyocardial biopsy should be scheduled on the 3rd~7th day after therapy.
Improved: finish
Partial improvement: add more ATG for a few days as needed
No improvement: consider other options

Concomitant administration of ganciclovir 3mg/kg IV daily during the treatment of acute cellular rejection to avoid CMV infection.

Table 7 Echocardiographic rejection-surveillance strategy: scoring algorithms

Parameter	Neonate		Infant	
	Threshold	Score	Threshold	Score
LVFS (fractional shortening)	<29%	Rejection	<29%	Rejection
IVS thickening	<25%	1	<25%	1
LVPW thickening	<60%	2	<70%	2
Filling velocity of LV	<40 mm/sec	1	<60 mm/sec	1
Vmax LVPW thinning/wall thickness at max	<8/sec	1	<11/sec	2
% predicted normal in LVEDVI	<30%	1	<60%	2
% predicted normal in LV mass index	>130%	1	>130%	1
LVEDV/LV mass	<0.35	1	<0.4	1
MR or TR	> mild	1	> mild	1

Cumulative score: 0: normal, 1~3: near normal, 4~6: possible ISHLT grade ≥ 3 , 7~: ISHLT grade ≥ 3

た Grade 2 が持続するときには、CYA（または TAC）あるいは PRD の増量を考慮する。ただし、Grade 3 以上でも、その範囲が限局し他に拒絶反応を疑わせる所見が認められない場合には、免疫抑制薬を増量するだけにとどめる場合もある。抗体関連型拒絶反応の場合には、ステロイドパルス療法に加えて、血漿交換や ATG 投与を考慮する。

5. 心エコー検査に基づく評価

拒絶の診断法としては、小児、特に乳児では頻回の心筋生検による合併症を避けるために、非侵襲的な診断法も重要である。心臓超音波検査が最も重要視され⁷⁾、心筋の浮腫に伴う左室壁厚の増加、等容弛緩時間の延長、左室駆出率の低下、僧帽弁閉鎖不全の出現または悪化、心嚢液貯留などをスコア化し、移植後経時的に測定してスコアに変化があれば拒絶を疑う (Table 7)。また、心室の拡張障害などに伴う III 音、IV 音の出現といった聴診所見も重要である。

慢性拒絶反応の診断と治療

1. 慢性拒絶反応の評価

慢性拒絶反応と考えられている移植後冠動脈硬化症 (coronary allograft vasculopathy: CAV) について、移植後 6 か月および 1 年、以降 1 年に 1 回、以下の検査のうち可能なものを組み合わせて評価する⁸⁾。CAV は慢性に近位部から末梢小血管まで起こるため、一つだけの検査で診断することは困難である。可能な限り冠動脈血管内超音波 (IVUS) を施行する。CAV の評価には angiography による ISHLT 分類や IVUS による Stanford 分類⁹⁾ がある。移植心は除神経の状態にあるため通常狭心痛はないので注意を要する。

a) 冠動脈造影 (選択的または大動脈基部造影)

- b) 冠動脈血管内超音波検査 (IVUS) (体重 20 kg 以上で施行)
- c) 心筋シンチ (可能であれば運動負荷)
- d) 運動負荷心電図
- e) ドブタミン負荷心エコー
- f) 冠動脈予備能 (Doppler flow wire など)

2. 慢性拒絶反応の予防と対策

移植後冠動脈硬化症 (CAV) に対する有効な治療法は今のところない。

- a) 脂肪摂取制限
- b) カロリー制限
- c) 抗血小板療法 (アスピリン等)
- d) 規則的な運動

などにより、移植心の動脈硬化性病変の発生を減少させようという試みがある。成人ではスタチン投与が試みられているが小児についてのエビデンスはまだない。IVUS で内膜肥厚 (成人では 0.5 mm 以上) を認めたときは EVL の導入も考慮に入れる。CAV の進行は広範で末梢小血管にも及ぶことが多く基本的には冠動脈バイパス手術の適応はない。限局性狭窄病変がある場合はステント留置も考慮するが再狭窄率は高い、したがって、心機能が高度に低下した場合は再移植が唯一の治療となる。

感染症の予防と治療

1. 感染症に対する配慮

移植前の低栄養状態により免疫力が低下していることも多く、また小児では感染症に暴露される機会も多いことなどから、移植後の感染症に対する配慮がより重要となる。移植後は生ワクチン (麻疹, 風疹, 水痘, ムンプス, BCG, ポリオ) 接種はできないので

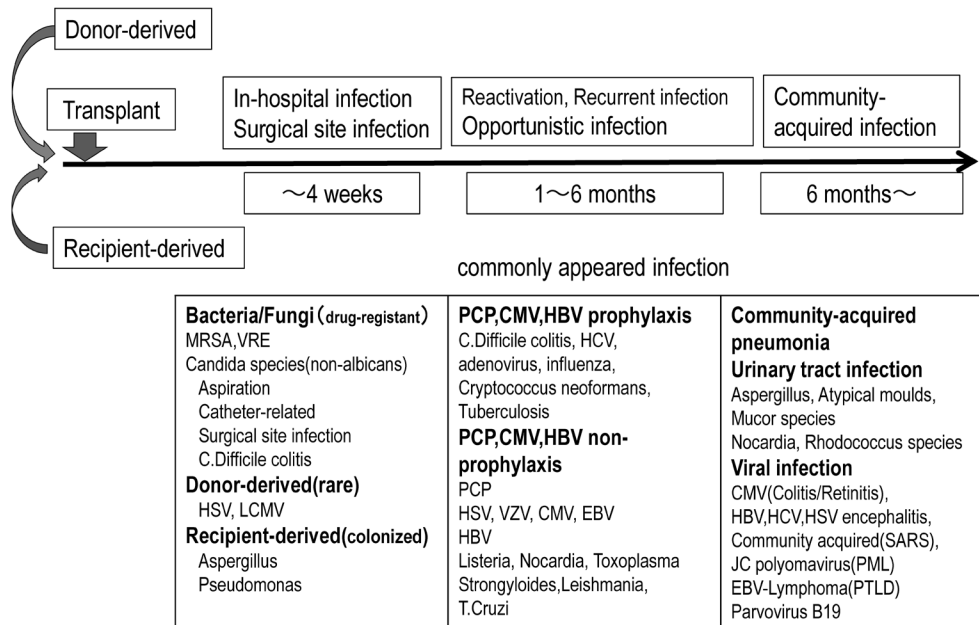


Fig. 2 Post-transplant infectious disease

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRE: vancomycin-resistant *Enterococcus*, HSV: herpes simplex virus, LCMV: lymphocytic choriomeningitis virus, HCV: hepatitis C virus, HBV: hepatitis B virus, VZV: varicella zoster virus, CMV: cytomegalovirus, EBV: Epstein-Barr virus, SARS: severe acute respiratory syndrome, PML: progressive multifocal leukoencephalopathy, PTL: post-transplant lymphoproliferative disorders.

可能な限り移植前に済ませておく。患者きょうだい家族にも積極的にワクチン接種を勧めるが、ポリオ生ワクチンはワクチン接種者からの二次感染が起こりうるため、患者家族の接種には配慮が必要である。小児で一般的な感染症（溶連菌感染症、RSV 感染症など）でも免疫抑制下では重症化、遷延化することがあるので注意する。

Fig. 2 に移植後の時期と起こりやすい感染症の概略を示す。移植術後3か月以内は特に重篤な感染症に罹患しやすい。またこの時期は急性拒絶反応も起こりやすく、拒絶の治療中に感染症に罹患することもあるので、クリーンルームを使用するなど感染症の予防に心がける必要がある。移植後退院までは院内感染症にも十分注意する。退院後も通常では罹患しない感染症（日和見感染症）に罹患する可能性があり、患者家族に対する教育が重要である。体温測定、マスク着用、生もの摂食禁止やペット飼育禁止などの健康管理の習慣を身につけてもらうよう指導する。また発熱時や体調不良時には常に感染症の可能性を考え、必要な検査を怠ることなく実施することが重要である。

2. 移植後感染症の主な起因菌

- a) 移植後1か月以内は細菌感染症、真菌感染症（主にカンジダ感染症）が多い。

- b) 移植後1~2か月はウイルス感染症、特にCMV感染症に注意する。
 c) 遠隔期は日和見感染症（ウイルス、真菌、ニューモシスチス、抗酸菌など）に注意する。EBV, RSV, HPV-B19感染にも気をつける。

3. 感染部位

心臓移植後早期感染症のほとんどは肺、血液、消化管、尿路、創部の5部位に発生する。肺および血液の感染症は致死率が高い。神経症状を伴う場合は、中枢神経系感染症の可能性も考え検索を忘れないことが重要である。

4. 感染ルート

移植後感染症として、院内感染、家族内感染、日和見感染に加えて、レシピエント由来やドナー由来の感染症にも注意が必要である。移植前および移植後も定期的にウイルス抗体価をチェックしておく。輸血が必要なときには、放射線照射および白血球除去フィルターを用い（日本では日本赤十字社で処理済）、可能であれば抗CMV抗体陰性の輸血を行う。

- a) レシピエント由来の感染症

免疫抑制によって再活性化されて発症するものとして、ヘルペス属ウイルス（CMV, HSV, VZV, EBV）や

原虫（ニューモシスチス，トキソプラズマ），真菌に注意する．移植前に検査をして確認しておくことが重要である．

b) ドナー由来の感染症

ウイルス特にヘルペス属（CMV, HSV, VZV, EBV），肝炎ウイルス（HAV, HBV, HCV），レトロウイルス（HIV, HLTV-1），原虫（トキソプラズマ）に注意する．ドナー心摘出前の培養や血清抗体価検査が重要となる．

5. 抗菌薬療法の実際

移植後3か月は，ウイルス，真菌，原虫感染症の予防として，アシクロビル，ナイスタチン，ST 合剤（バクタミン）を経口摂取が可能となり次第投与することが望ましい．抗菌薬による肝腎機能障害に注意する．細菌や真菌感染症に対する抗菌薬投与の際には，腎機能に応じた投与量を考慮する．また免疫抑制薬との相互作用にも留意する．例えばマクロライド系抗菌薬（エリスロマイシン，クラリスロマイシンなど）が CYA や TAC の血中濃度を上昇させるなどである．解熱鎮痛薬は，CYA の腎毒性を増強させる可能性があり，一般的には相乗毒性の少ないアセトアミノフェンを用いる．

悪性腫瘍の管理

心臓移植後遠隔期における合併症として悪性腫瘍の発生（移植後15年で約17%）は重要であり，小児では特に移植後リンパ増殖性疾患（post-transplant lymphoproliferative disorder: PTLD）が多い．PTLD は，臓器移植後の免疫抑制状態を背景に発症するリンパ球系細胞の増殖性疾患の総称であり，伝染性単核球症様の反応性病態から移植後の予後を左右する悪性疾患まで含まれる．発症部位は腸管（39%），気道（25%）に多く，B細胞由来がほとんどで，Epstein-Barr ウイルス（EBV）感染B細胞増殖例が多い（87%）．発症後の生存率は5年で67%と予後不良の報告がある．PTLD は，移植後1～5年の死因の約3%，移植後5～10年の死因の約6%を占める．導入療法や免疫抑制薬の種類による発症率の差はないとされている．18歳未満で移植を受けた3,170人のうち，悪性腫瘍を発症した151人中147人（97%）がPTLDで，移植時年齢1～10歳が最もリスクが高く，ドナーEBV陽性/レシピエントEBV陰性が強い危険因子であった¹⁰⁾．4～7歳で移植したドナーEBV陽性/レシピエントEBV陰性の移植者の25%近くに

何らかのPTLDが発症している．定期的な血中EBV DNAの定量とLDH値の推移，全身の丁寧な診察（リンパ節や扁桃組織の観察，腹部腫瘍の有無）により監視し，発熱や下痢（潜血反応陽性）の原因鑑別にも含めて見逃さない努力が必要である．PTLDの治療にRituximabを併用した化学療法の有効性が報告され，免疫抑制薬はEVLを導入しCNIの減量を考慮する．早期発見と正確な細胞組織学的診断に基づく治療が重要であり，小児血液専門医との連携が不可欠である．皮膚腫瘍の監視のため，日焼け（紫外線）予防と皮膚の自己観察を指導する．

慢性腎機能障害の管理

免疫抑制薬による腎機能悪化は不可避であり，移植後12年で学童期移植者の15%，幼少期移植者の6～7%に高度の腎機能障害（血清クレアチニン値2.5mg/mL以上，透析や腎移植が必要）を認め，移植後13年までに5～13%で透析または腎移植が必要になっている¹¹⁾．移植後10年以内に高度の腎機能障害に陥る危険因子は，移植術後透析治療の既往と心臓再移植である．血清クレアチニン値，シスタチンC値，クレアチニンクリアランスをモニターし，安全最低限の免疫抑制薬使用（特にCYA）と血糖や血圧のコントロール（食事指導，高血圧にはカルシウム拮抗薬やACE阻害薬）を心がける．長期的腎保護を視野に入れた適切な免疫抑制薬管理と生活指導の確立が望まれる．

身体的発育の管理

小児心臓移植後の管理には，定期的な成長評価（身長，体重，骨年齢，二次性徴）が必須であり，年齢に応じた成長評価項目をルーチン検査に加えておく．

身長は，移植後1年で少しcatch-upするが，その後は同年代の小児の平均より低く（z score -0.5～-1.0），移植登録時と移植施行時の身長z scoreの間を推移するとの報告がある¹²⁾．一方，先天性心疾患に対する移植後を除くと，正常な身長発育であるとの報告もある．ステロイド使用と移植後の成長不良に関係はないとの報告もあるが，他の臓器移植と同様，ステロイド使用と低身長との関連は否定できず，特に，幼少期の長期間高用量のステロイド使用には注意する．

骨の成長に関して，移植後の骨年齢は概ね正常であるがBMIが小さく，シクロスポリン血中濃度のトラフ値が高いことが骨年齢の遅れに關与するとの報告が

ある。成人に比較し骨折は少ないが、側彎はよく見られる。

二次性徴に関して、腎移植や肝移植では遅れが指摘されているが、心臓移植後は男女ともにゴナドトロピン上昇と二次性徴の発来は概ね正常とされている¹³⁾。

精神運動発達の管理

1. 知的発達

乳幼児期に移植を受けた場合、精神運動発達は健常児より若干遅いものの概ね正常に追いつくという報告と、言語発達や聴覚の問題を指摘する報告¹⁴⁾がある。小児期に移植を受けた場合、精神運動発達、認知機能、学習能力については概ね正常とされているが、発達障害や学習障害を認めることもあり、約3分の1に行動の問題（うつ傾向など）があることが指摘されている。特に先天性心疾患に対する移植後は、身体的発育を含め発達遅滞のリスクが高い¹⁵⁾。必要に応じて発達障害の専門外来に紹介する。

2. 心理社会的発達

移植後は、多くの子どもが正常活動に戻り社会によく適応できるが、行動の問題をかかえる頻度が高いことも指摘されている。例えば、集中力低下、不安、うつ傾向などや、ノンアドヒアランスの問題である¹⁶⁾。思春期の移植者では約3分の1に何らかの心の外傷後ストレス障害（PTSD）が見られるという。

3. ノンアドヒアランス

ノンアドヒアランスは、小児の移植後における最大の課題であり、移植後遠隔期死亡の重要な原因となっている。思春期にリスクが高く、ノンアドヒアランスに関連する因子として、免疫抑制薬により起こる身体的外観やボディイメージの変化が挙げられている。肝腎移植後では、移植前の感情の問題、精神疾患、PTSDの症状、親子関係の障害、移植後経過期間、成人への移行の問題などが関連している。心臓移植後は服薬に関するアドヒアランスは一般的に良好であるが、約3分の1にノンアドヒアランスが見られ、家族構造や免疫抑制薬の副作用が関連している。他の研究でも、約3分の1に服薬に関するノンアドヒアランスが見られ、意図的ノンアドヒアランスには、うつとPTSDの既往が関連し、意図的でないノンアドヒアランス（薬の飲み忘れ）には、患者の認識（自分は健康で普通である）が関与していた¹⁷⁾。アドヒアランスの問題は、服薬以外の治療に対するアドヒアランスも

含め、今後前方視的研究を行い、どのような介入が必要で、ノンアドヒアランスの予防に何が必要かを明らかにする必要がある。これらの問題には、社会文化的背景も影響するため、日本人小児の心臓移植後患者について多職種連携による取り組みが望まれる。

4. 学校への適応

移植後は、ほとんどの子どもが学校教育の場に復帰する。しかし個別の対応も必要であり、移植後経年的に学校に適応しにくくなる例があること、先天性心疾患に対する移植後ではより行動や適応の問題が明らかであること、学校現場で「集中力低下、社会的孤立、健康不安、動機の欠落」などの適応障害が指摘されていること、を認識しておく必要がある。医療者と教育関係者と家族の連携が必須であり、直接学校を訪問し他の生活指導とともに現場で相談することが重要である。

5. 移行期医療

小児期から成人期への移行は、保護者主体から自己管理への移行であり、保護者と患者本人の共通の目標である。移行の過程は段階的に進め、移植後合併症が起りそうな場合には保護者は責任の移行をいったん戻すことも必要である¹⁸⁾。海外の主要な移植施設では移行のためのプログラムを作成し実践しているが、施設ごとに取り組みは多様である。思春期をむかえた心臓移植患者の自己管理への移行について、多職種によるチームとピアサポートを含んだ日本の社会環境に応じたプログラムを構築することが急務である。

6. CLS (certified child life specialist) の役割

上述した移植後の様々な精神発達の問題に取り組むにはチーム医療が欠かせないが、治療の経過に沿って心理社会的ケアを行う専門家であるCLSの存在と役割は非常に重要である。“医療行為を行わない医療スタッフ”として海外では移植専属のCLSが配置されているが、日本にはCLSの資格制度はまだない。移植を受けた子どもとそのきょうだい、家族を包括的にケアするためには、CLSが医療チームの一員に含まれることが望ましい。

その他の全身管理

移植後合併症として高血圧、脂質異常、糖尿病などの監視と管理（ルーチンの血液検査に総コレステロール、HbA1cなどを加える）を行うとともに、感染性

心内膜炎の予防に関する指導も必要である。

外来における管理指導

1. 定期的受診

移植後6か月以降は、原則として月に1回の外来受診で総合的な管理を行う。問診とともに患者家族が記録してくる自己管理表をチェックする。ルーチン検査として考慮する検査項目を (Table 8) に示す。

2. 自己管理指導

1) 健康管理表の記載

退院後は、家族または患児が血圧・体重・体温を毎日決まった時間に測定記録し、服薬の確認、気になることの備考欄への記載を行うよう指導する。

- a) 体温 1～2回/日：拒絶反応や感染症の早期発見
- b) 脈拍数 2回/日：拒絶反応の症状として頻脈や不整脈が見られることがある。降圧剤などを服用している場合には、その直前に測定する。
- c) 血圧 1～2回/日
- d) 体重 1回/日：浮腫や急な体重増加に注意。毎日同時間に同じ条件で測定する。
- e) 免疫抑制薬服用確認：服用する薬の種類、時間を記載する。
- f) 備考欄：気になる症状を記入。特に感染症症状（発熱、咳嗽、鼻汁、下痢、嘔吐、腹痛）や不整

脈症状（頻脈、脈の欠損）、心不全症状（全身倦怠感、浮腫、体重増加、息切れ）、外傷、薬物副作用症状（頭痛、筋肉腫脹、ニキビなど）を記入してもらう。

2) 感染症管理における指導

a) 自己健康管理

マスク、手洗い、うがいの励行

入浴・洗髪・爪切りはこまめに行い、清潔な衣服を着用

食後の歯磨きの徹底

b) 感染症の教育：(本人、親、学校関係者)

生ものの摂食禁止

動物（ネコ・鳩等）との接触を控える。動物の糞には種々の真菌や原虫がいるため、動物園や鳩の多い公園には行かない。やむなく行く場合にはマスクをし、動物をさわった後にはしっかりと手を洗う。

外傷や齲歯の治療（予防的抗生剤）

生ワクチンは禁止。

発熱時はアセトアミノフェンを使用。

c) 環境整備

部屋の掃除はまめに行う。掃除の際にはマスクをつける。

3) 服薬における指導

- ・外来で薬の血中濃度の測定をする場合には、朝の薬を飲む前に採血する。
- ・服薬後嘔吐した場合や服薬を忘れた場合には病院に

Table 8 Regular post-heart transplant follow-up care in children

1) Outpatient follow-up (1/month)
a) Body weight, body height, blood pressure
b) Chest X-ray
c) ECG
d) Echocardiography
e) Laboratory testing
CBC (WBC, RBC, Hb, MCV, Plt, WBC subset)
Chemistry (Na, K, Cl, Ca, Mg, BUN, Cre, UA, AST, ALT, T. Bil, LDH, T-Cho, CRP)
Trough levels (immunosuppressive drugs: CYA, TAC, EVL)
BNP or NT-proBNP
2) Options
EVB DNA quantification, Immunoglobulin (IgG), Serum iron (Fe), Cystatin C, Blood glucose, HbA1c
Nutritional markers (Alb, PA, RBP, Tf)
Lipid profiles (T-Cho, TG, LDL, HDL)
Urine test
Bacterial culture
3) Follow-up study on admission (1/year)
Cardiac catheterization (biopsy, hemodynamics, CAG, IVUS)
Virus antibody titer (CMV, EBV, VZV, HSV, Measles, Rubella, Mumps)
Creatinine clearance
Holter ECG, Cardiac scintigraphy, Exercise test
Bone mineral density, neurodevelopmental assessment, neuropsychiatry assessment

連絡する。

- ・発熱・下痢（特に水様便）が続く場合は薬の吸収に影響があるため病院に連絡する。
- ・災害などで薬が手に入らなくなることがあるので、薬は多めに手元に置いておく。
- ・外出・旅行の際には、一つの荷物に入れず複数の荷物に分けて入れておく。
- ・売薬や他院から処方された薬を服用する際には病院へ確認する。
- ・他の病院を初めて受診する際には、服用中の薬一覧を提示し、病院にも連絡する。

4) 食事指導

免疫抑制薬は脂肪蓄積を起こしやすく、慢性拒絶反応との関連も否定できないため、過剰の脂質摂取は避ける。良質のタンパク質を摂取しバランスのとれた食事をするよう心がける。また免疫抑制薬による高血圧の合併や、ステロイドによる塩分貯留作用があるので、過剰な塩分の摂取を控える。インスタント食品や加工食品を控える。下痢により免疫抑制薬の血中濃度は不安定となるため、生もの（刺身・生卵・生肉等）の摂取は避ける。火の通った物を食べ、調理してすぐのものを食べることを心がける。

5) 集団生活に関する指導

a) 通学

規則正しい生活ができ、環境の整備された幼稚園・学校であれば、移植後6か月以降で集団生活が可能である。

b) 運動（スポーツ）

移植後は体力の増進・体重コントロール・骨の成長のために積極的に適度な運動を勧める。移植心は除神経のため、動いてもすぐに脈が遅くならず、運動中止後もすぐに脈は遅くならない。そのため、移植後1年は急な激しい運動は避ける。しかし、心臓移植を受けて時間が経つと、液性因子や除神経の回復傾向により、脈拍応答が改善されてくるのでそれに応じた運動が可能となる。

c) 教育関係者との面談

就学時や修学旅行・運動会などの特別行事前には移植後の患児に関わる人（家族、主治医、コーディネーター、校長、担任、学年主任、養護教員、看護師など）が話し合いの場を設けて情報を共有することが大切である。例えば、感染症の予防（動物との接触、給食・弁当について、伝染性感染症流行時の対応、外傷時の処置）、雑魚寝の有無など集団生活状況の把握、内服の協力体制、緊急時の連絡体制などについてお互いの理解を深めよい関係を築いておく。

突然死

Pediatric heart transplant study (PHTS) によると、1993年～2007年に18歳未満で移植登録した2,491人のうち、死亡した604人中94人（16%）が突然死であった¹⁹⁾。突然死の危険因子として、移植時年齢が高く、移植後1年以内の拒絶回数が多く、移植時のUNOS statusが2であることが関連していたと報告されている。日本でも、今後小児移植後患者の増加とともに突然死が問題とならないか慎重な観察が必要である。

再移植の問題

PHTSによると、1993～2004年に18歳未満で移植登録した1,854人中62人（3.3%）が同期間に再移植を受けている。ISHLTの報告では、移植全体に占める再移植は、移植時年齢11～17歳で9%、1歳未満で0.3%である¹¹⁾。再移植の適応は、移植心冠動脈病変、拒絶、グラフト不全であり、再移植後の生存率は初回移植後より悪い（1, 3, 5年生存率は80%、69%、60%）。再移植後の死亡に関連する因子は、早期のグラフト不全と初回移植後の拒絶の既往であった。初回移植時の年齢により再移植適応の主要因が違い、初回移植が1歳未満の例では移植心冠動脈病変が主因（73%）、1歳以上の例では繰り返す細胞性拒絶が主因（91%）である²⁰⁾。社会的地位とグラフト不全との関連も指摘されている²¹⁾。包括的な移植後管理の推進により、再移植を防ぐ最大限の努力が必要である。

さいごに

子どもの命のリレーが前提となる小児心臓移植医療は、日本においてはまだ緒に就いたところであり、移植を受けた子どもが幸せによりよく生きていけることが大切であり、多職種による総合的な移植後管理により小児心臓移植後遠隔期のQOLと予後が改善されることが望まれる。

利益相反

日本小児循環器学会の定める利益相反に関する開示事項に則り開示します。講演料：アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン。

引用文献

- 1) Dipchand AI, Rossano JW, Edwards LB, et al: The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth official pediatric heart transplantation report-2015; Focus theme: Early graft failure. *J Heart Lung Transplant* 2015; **34**: 1233-1243
- 2) Pediatric Heart Transplantation Protocol. Loma Linda International Heart Institute, Loma Linda University Medical Center and Children's Hospital, Transplantation Institute, Cardiac Transplantation Program. Loma Linda, California, 2002
- 3) Huddleston CB, Alejos JC, Thul JM: Postoperative management: Early graft failure, pulmonary hypertension, and initial immunosuppression strategies, in Canter CE, Kirklin JK (eds): ISHLT Monograph Series 2. Philadelphia, Elsevier, 2007, pp 103-122
- 4) Marshall CD, Richmond ME, Singh RK, et al: A comparison of traditional versus contemporary immunosuppressive regimens in pediatric heart recipients. *J Pediatr* 2013; **163**: 132-136
- 5) Auerbach SR, Gralla J, Campbell DN, et al: Steroid avoidance in pediatric heart transplantation results in excellent graft survival. *Transplantation* 2014; **97**: 474-480
- 6) Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al: Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005; **24**: 1710-1720
- 7) Boucek MM, Mathis CM, Boucek RJ Jr, et al: Prospective evaluation of echocardiography for primary rejection surveillance after infant heart transplantation: Comparison with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1994; **13**: 66-73
- 8) Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al: The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; **29**: 914-956
- 9) St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, et al: Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of "angiographically silent" intimal thickening. *Circulation* 1992; **85**: 979-987
- 10) Chinnock R, Webber SA, Dipchand AI, et al: A 16-Year multi-institutional study of the role of age and EBV status on PTLTD incidence among pediatric heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2012; **12**: 3061-3068
- 11) Dipchand AI, Edwards LB, Kucheryavaya Y, et al: The registry of the international society for heart and lung transplantation: Seventeenth official pediatric heart transplantation report-2014; Focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014; **33**: 985-995
- 12) Radley-Smith R, Wray J, Chinnock RE, et al: Child development posttransplant: Growth, intellectual/developmental functioning, and psychosocial functioning, in Canter CE, Kirklin JK (eds): ISHLT Monograph Series 2. Philadelphia, Elsevier, 2007, pp203-214
- 13) de Broux E, Huot CH, Chartrand S, et al: Growth and pubertal development following pediatric heart transplantation: A 15-year experience at St-Justine Hospital. *J Heart Lung Transplant* 2000; **19**: 825-833
- 14) Fleisher BE, Baum D, Brudos G, et al: Infant heart transplantation at Stanford: Growth and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics* 2002; **109**: 1-7
- 15) Wray J, Radley-Smith R: Longitudinal assessment of psychological functioning in children after heart and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; **25**: 345-352
- 16) DeMaso DR, Kelley SD, Bastardi H, et al: The longitudinal impact of psychological functioning, medical severity and family functioning in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; **23**: 473-480
- 17) Wray J, Waters S, Radley-Smith R, et al: Adherence in adolescents and young adults following heart or heart-lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2006; **10**: 694-700
- 18) Meaux JB, Green A, Nelson MK, et al: Transition to self-management after pediatric heart transplant. *Prog Transplant* 2014; **24**: 226-233
- 19) Daly KP, Chakravarti SB, Tresler M, et al: Sudden death after pediatric heart transplantation: Analysis of data from the Pediatric Heart Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant* 2011; **30**: 1395-1402
- 20) Karamichalis JM, Miyamoto SD, Campbell DN, et al: Pediatric cardiac retransplant: Differing patterns of primary graft failure by age at first transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **141**: 223-230
- 21) Singh TP, Naftel DC, Addonizio L, et al: Association of race and socioeconomic position with outcomes in pediatric heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; **10**: 2116-2123