

日本における小児心臓移植の現状と課題

大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科

平 将生

Masaki TAIRA

1. はじめに

1997年に「臓器の移植に関する法律（臓器移植法）」が制定されて以降、脳死患者からの臓器提供に係る手続等が法的に整備され、我が国で心臓移植が実施可能になった。制定後約13年間、2010年の法改正に至るまでは、臓器提供数が少なく、我が国における心臓移植の実施件数は伸び悩んでいた。また、小児患者からの臓器提供は実質困難な状況であったため、心臓移植が必要な小児患者は、海外渡航による移植を余儀なくされる状況が続いていた。法改正の後、患者本人の意思が不明であっても、両親等の代理人が臓器提供に関する意思決定を行うことが可能となり、実質、小児患者からの臓器提供が法的に認められたことから、我が国で小児心臓移植の実施が可能となった。

2011年に15歳未満の患者から、2012年に6歳未満の患者から、それぞれ我が国で初めて小児患者からの臓器提供が行われた。それ以後、小児患者からの臓器提供の数は年々増加しており、心臓移植実施件数も徐々に増加傾向にある。

しかし、臓器提供の数が待機患者の数と比べて少ないという現状は変わらず、長きにわたる臓器提供不足という課題については未だ解決はしていない。我が国における小児心臓移植を取り巻く様々な医学的、社会的課題については、今後も議論を続けていかなければならない。

2. 小児心臓移植の適応疾患と適応基準

心臓移植の適応疾患については、表1¹⁾に示す疾患が挙げられる。小児心臓移植の適応基準については、心筋症に

ついては成人のものと大差はないが、先天性心疾患などは疾患ごとに特徴が異なり、また病態が複雑であるために、個々の症例の適応評価に苦慮することがある。そのため、日本小児循環器学会において、それぞれの疾患の適応評価についてのガイダンスを示している（表2）²⁾。

1) 心筋症

心筋症においては、拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症に加え、代謝性疾患やミトコンドリア病を基礎疾患としてもつ心筋症、薬剤性心筋症、心筋炎後心筋症、虚血性心筋症などが適応となる。

これまで適応となった疾患の中では、拡張型心筋症が最も多い疾患となるが、成人と比べて拘束型心筋症の割合が多いことも小児の特徴といえる。

拡張型心筋症の中には、ミトコンドリア病などを基礎疾患としてもつ二次性の心筋症も一定数含まれている。急な心不全発症の場合、補助人工心臓装着や心臓移植の適応判定を急がなければならない状況も散見されるが、その時点で全身疾患の有無を確定診断することが困難な事例が存在する。適応判定の時点で、全身疾患が未診断である状況や、診断がついていたとしても、心臓移植後に生命予後に与える影響などが十分に予測できない状況であった場合は、適応判定の後、心臓移植待機期間中の全身疾患のフォローアップが重要である。仮に、心臓移植適応除外の条件に該当するような全身疾患がのちに診断されたり、全身疾患による心臓外臓器障害の進行が認められたりする場合には、移植適応を見直ししなければならないことも重要な点である。そのため、心不全発症後、心臓移植の適応を考えなければならない懸念がある場合には、可能な限り、早くから全身の基礎疾患の有無を精査しておくことが望ましい。

拘束型心筋症においては、病態が進行するに伴って肺高血圧症を合併することがみられる。高度に肺高血圧症が進

■ 著者連絡先

大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2
E-mail. mtaira2008@icloud.com

表1 小児心臓移植の適応疾患(文献1より転載)

1. 心筋症
1) 特発性心筋症
拡張型心筋症
肥大型心筋症
拘束型心筋症(心内膜線維弾性症を含む)
2) その他の心筋症
代謝性疾患に基づく心筋症(糖原病など)
ミトコンドリア脳心筋症
筋ジストロフィーに基づく心筋症
薬物性心筋症(抗がん剤などによる)
川崎病に伴う虚血性心筋症
2. 先天性心疾患
左室低形成症候群(HLHS)
単心室(Fontan術後不適例, Fontan術後心不全例, 房室弁高度逆流例, 左室流出路狭窄例など)
高度房室弁逆流例
重症Ebstein奇形
巨大冠動脈瘤を伴う純型肺動脈閉鎖
3. 心臓腫瘍
横紋筋腫, 線維腫
4. 適応除外条件
高度肺高血圧: 肺血管抵抗が $PVRI > 9 \text{ W.U.} \cdot \text{m}^2$
(酸素, NO, 薬剤投与テストで抵抗の低下するものを除く)
肺動脈または静脈低形成例
高度の肝腎機能障害, 神経障害, 感染症など
13トリソミー, 18トリソミー, 21トリソミー
なお, DiGeorge症候群, 無脾症, 多脾症は適応

行し、肺血管抵抗指数(PVRI)が $9 \text{ W.U.} \cdot \text{m}^2$ 以上となって酸素や一酸化窒素(NO)ガス投与においても低下がみられない、すなわち不可逆性のものとなった場合、心肺同時移植の適応を検討しなければならない状況となる。そのため、できる限り、早い段階で心臓移植の適応を検討すべきである。心臓移植の適応と判定され待機している間にも、肺高血圧症が進行する場合には、左室補助人工心臓の装着を検討せざるを得ない。左室補助人工心臓を装着し、左室拡張末期圧を下げるのが可能であれば、肺血管拡張薬の投与も可能となり、肺高血圧症を治療することが可能となる。

一方で、拘束型心筋症の一部には、左室のみならず右室の拡張障害も高度に認められるものもあり、左室補助人工心臓のサポートを開始することで、右心不全を惹起するような症例もしばしばみられ、デバイス装着後の管理に難渋することがある。拘束型心筋症の心臓移植適応については、待機期間中の管理方針についても考慮に入れながら、そのタイミングや是非について検討することが肝要である。

2) 先天性心疾患

先天性心疾患は、表1に示すように、心臓移植の適応疾患として検討される疾患群である。しかし、我が国では、まだ先天性心疾患に対する心臓移植の実績は少なく、心臓

移植適応として登録されている数も、心筋症の数と比べると圧倒的に少ない。

先天性心疾患患者は、複数回の手術歴があることや、側副血行路の発達、解剖学的特異性などから、移植手術のリスクは、心筋症患者のリスクに比べると高いことが予想される。また、肺高血圧症や肺動脈弁機能不全(狭窄および逆流)を合併する右心不全を心不全の主病態とすることが多く、心不全症状が明確に現れにくいこともあり、心臓移植を検討しなければならない段階で、既に高度の肝腎機能障害を含む心臓外臓器障害が進行していることが散見される。これにより当然のことながら、補助人工心臓装着手術ならびに待機期間中の管理が複雑化することも予想される。我が国における脳死下臓器提供数が少ないことで、移植待機期間が長時間になることが予想される中、このような複雑かつ高いリスクをもつ先天性心疾患患者に対する心臓移植の適応は、これらのことを加味しながら慎重に検討しなければならない。

3. これまでの我が国における小児心臓移植の実績

これまでの我が国における小児心臓移植の実施件数は、図1に示すように、2010年の臓器移植法改正以後、増加傾

表2 小児心臓移植の適応判定ガイドンス

I 小児の心不全のgrading NYHA機能分類で判定できない年齢では、哺乳力低下、体重増加不良、発育障害、易感染性(特に繰り返す呼吸器感染)、多呼吸・努力呼吸なども心不全のgradingとして考慮する。
II 疾患ごとの判定ガイドンス 1. 拡張型心筋症・拡張相の肥大型心筋症：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うえで、以下の所見を認める拡張型心筋症は予後不良であり、心臓移植の適応と考えられる(β遮断薬、ACE阻害薬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よい)。 1) LVEDP > 25 mmHg 2) LVEF < 30% 3) 治療抵抗性の致死性心室性不整脈 4) Near-death experience 5) 2歳以降のonset 6) カテコラミンの使用 2. 拘束型心筋症：内科的治療を十分行っても以下の所見を認める拘束型心筋症は予後不良であり、心臓移植の適応と考えられる。 1) 肺うっ血の所見 2) NYHA機能分類3度以上 3) 心房拡大(LA/Ao > 1.5)、心胸郭比 > 55% 4) 肝うっ血の所見 5) 低年齢の発症(特に2歳以前)のonset 3. 左室低形成症候群(HLHS)：以下の条件に当てはまる場合。 1) 高度三尖弁閉鎖不全 2) 低右室駆出率(RVEF < 30%) 3) 冠不全(高度大動脈低形成など) 4) 総肺静脈還流異常合併 5) 心房中隔欠損が極めて小さくバルーンなどで拡大できない場合 4. 単心室型先天性心疾患 ・Fontan型手術前 1) 軽度肺血管抵抗上昇(PVRI < 9 W.U.・m²) 2) 低体心室駆出率(SVEF < 30%) 3) 高度房室弁逆流 4) カテコラミンの持続投与が必要な場合 5) 治療抵抗性の致死的不整脈 ・Fontan型手術後 1) 治療抵抗性の心不全 2) 高度房室弁逆流 3) コントロールできないPLE(蛋白漏出性胃腸症) 4) チアノーゼの著明な肺動静脈瘻 5) 高度左室流出路狭窄 6) 薬剤・ablation・外科治療に耐性の致死的不整脈 5. その他の先天性心疾患：重症Ebstein奇形、冠動脈異常を伴う純型肺動脈閉鎖 6. 心臓腫瘍：横紋筋腫、線維腫などが心臓に広範囲または多発性にあり、心臓以外に腫瘍がない場合 7. 川崎病
III 適応除外条件 高度の肝腎機能障害、高度精神神経障害、全身性感染症、高肺血管抵抗(PVRI > 9 W.U.・m²)、高度肺動脈低形成・肺静脈狭窄など

(文献2より改変転載)

向にある。臓器移植法改正後、すぐにその数が増加したわけではないが、2019年にかけて急増した(17件/年)。しかし、コロナ禍に一旦その数が減少し、2020年、2021年には5件/年となった。その後はまた、徐々に回復傾向にあり、2022年末までの国内累計小児心臓移植実施症例数は68例(男女比は、男児33例、女児35例)となっている。

疾患の内訳としては、拡張型心筋症が47例と最も多く、次に拘束型心筋症が10例となっている。先天性心疾患に対する移植手術の実績は2件に留まっている。

移植待機期間については、待機患者の数も年々増加していることから、臓器提供数が伸び悩む現状から移植待機期間はどんどん長くなる傾向にある。2023年までのデータ

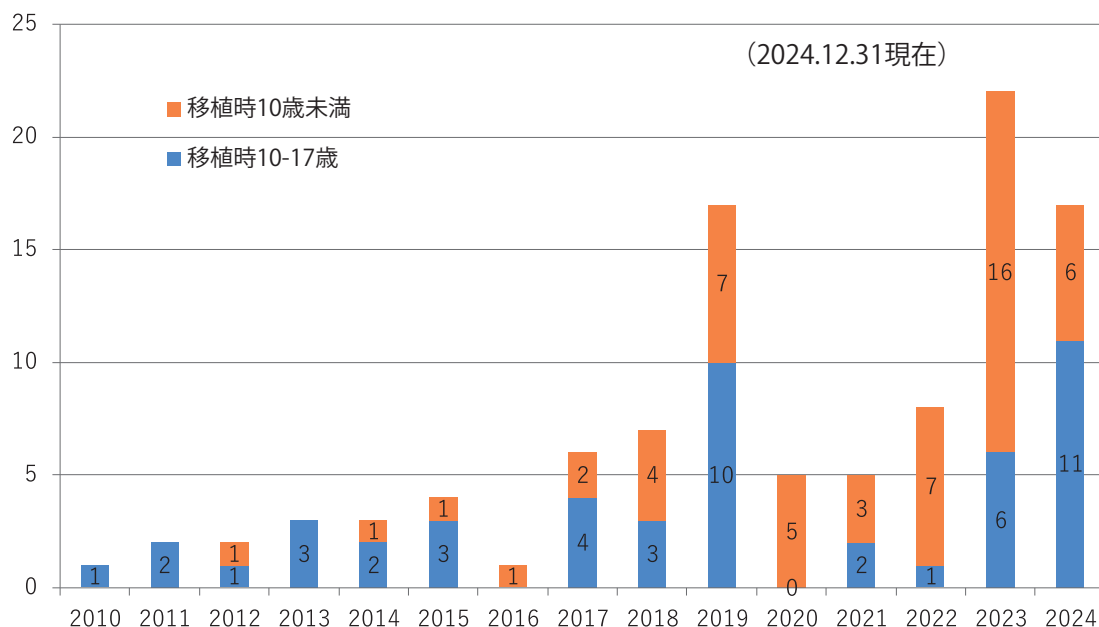


図1 国内小児心臓移植件数の年次推移

では、Status 1での待機期間は平均600日（40～1,403日）となっている。

2015年に小児用補助人工心臓（Berlin Heart社製 EXCOR® Pediatric）が保険償還され、移植待機期間に補助人工心臓を装着し、待機する患者が大半を占めるようになった。移植待機期間が長期化する中で、今後もその数が増加していくことが予想される。2023年までのデータでは、補助人工装着状態で待機した患者が68例中54例で、そのうち EXCOR® 装着患者が27例であった。比較的体格の大きな患者については、成人用デバイスを装着して待機していた。

強心薬投与での待機が11例であった。ドナーとレシピエントの体格のミスマッチや血液型の相違などを理由に、上位で待機している候補者に臓器提供の機会が回らず、より下位で待機する患者に体格が一致した場合、比較的短い待機期間で臓器提供の機会を得るレシピエントがいることもあり、Status 2の候補者にまで臓器提供の機会が与えられた実績が3例あったことも特筆すべきところである。

我が国での移植後成績は、国際心臓移植学会統計のデータと比べると良好な成績が得られている。68例中65例は生存しており、10年の累積生存率は92.9%である。3例の死亡原因は、肺炎2例、腎不全1例となっている。

4. 小児心臓移植の課題

我が国で脳死下臓器提供を法的に整備するために、臓器移植法が制定されてから30年近くが経とうとしている。2010年の法改正以降は徐々に脳死下臓器提供数は増加傾向にあるが、絶対的な臓器提供数が諸外国と比べると極めて少ないことが指摘されている。人口100万人あたりの臓器提供数（心停止下・脳死下）は、スペインでは49.38人、アメリカでは48.04人、韓国では9.32人であるのに対して、日本は1.21人程度に留まっている。スペインを代表としたヨーロッパ諸国では、患者本人の臓器提供の意思の取り扱いについてオプトアウト制による臓器提供システムを導入している国が一定数あり、イギリスやフランスなどが挙げられるが、日本と比べると比較的臓器提供の数は多い傾向にある。

一方、我が国は、オプトイン制を導入しているため、オプトアウト制を導入する諸外国と比べて臓器提供数が少ないのではないかと指摘もあるが、アメリカ、オーストラリア、韓国なども我が国と同様にオプトイン制を導入しているが、オプトアウト制をとっている他国と比べても、決して臓器提供数が少ないわけではなく、導入されているシステムだけが、日本の臓器提供数の低迷の原因であるとは言い難い。しかも日本では、患者本人の意思が不明である場合でも家族の同意で臓器提供が可能な制度となっており、制度設計が問題でないことが伺える。

臓器移植法が改正されて以降、脳死下臓器提供数は増加傾向にあることが示されてきているが、その内訳は家族からの承諾による臓器提供がその大半を占め、自らの意思による臓器提供は法改正前と比べて大きな変化はみられない。移植医療に関する普及活動についてはこの30年間、公益社団法人日本臓器移植ネットワークを中心に、臓器移植

に携わる医療従事者も協働で、様々な取り組みが行われてきた。その成果として、移植医療に関する国民の意識変容も一定程度はみられる。

内閣府が行った令和3(2011)年度「移植医療に関する世論調査³⁾」において、「臓器移植・臓器提供への関心がある」と回答した人の割合は65.5%と、過去に行われた世論調査の結果(2013年:57.8%, 2017年:56.6%)と比べて増加傾向にあり、臓器提供に関する関心度は少しずつではあるが高まってきていることが示されている。また、「家族などと臓器提供について話をしたことがある」とした人の割合も43.2%と、過去の結果(2013年:35.3%, 2017年:35.4%)と比べると増加傾向にある。一方で、「臓器提供に係る意思表示をしている」とした人の割合は、全回答者のうち、およそ1割程度であり、必ずしも過去の調査結果と比べて増加しているとはいえず、自らの意思で臓器提供に関する意思表示をするというところに至っていないというのが現状である。

小児の心臓移植に関しては、あくまでも家族の同意による臓器提供が前提となるため、必ずしもこれらの調査結果が、小児の移植数が伸び悩む原因には直結しない。一方で、同調査において、患者本人の意思表示がない場合、約8割5分の方が「家族の臓器提供の決断に負担を感じる」と回答しており、小児ドナーからの臓器提供には高い心理的ハードルが存在することも予想される。

絶対的臓器提供数が少ないとはいえ、徐々に増加傾向にあるが、それを上回る移植待機患者数の増加がみられることから、移植待機期間はどんどん長くなる傾向にある。

待機期間が長期になるに伴い、補助人工心臓装着に伴う脳血管障害、感染症などの合併症発症率が増加することが問題となる。他の臓器障害が進行することも予想され、移植待機期間に適応除外となる症例や、死亡する症例も少なくない。

移植待機患者の多くは補助人工心臓装着が必要であり、特にEXCOR[®] Pediatric装着患者については、年単位にわたる入院生活が余儀なくされている状況である。乳児期から学童期にかけて長期間の入院生活を強いられることは、患児の精神的・身体的な成長発達に大きな影響を及ぼすことになる。移植施設においては、待機患児の成長発達を促すため、多角的な視点から様々な支援を行っている。

待機期間が長期間になると、患児を支える親や同胞のサポートも重要になってくる。移植施設と自宅とが遠方にある場合には、面会のための交通費や状況によっては二重生活が必要となるため、経済的負担は大きい。両親ともに職についている場合、一方の親が辞職するケースも多く、さ

らに経済的負担が大きくなるともいわれている。また、兄弟がいる場合、彼らの精神的サポートを行うことも重要な課題である。

5. 移植医療提供体制

2024年4月より医師の働き方改革が制度化され、時間外労働の上限が管理されるようになったことを受け、医療現場では医療提供体制について多くの混乱が生じている。臓器提供側の医療現場に多くの負担がかかっていることはこれまでも大きな課題であると認識されているが、ことさら小児心臓移植医療の領域についてのみ取り上げられることはなかった。現在、我が国における小児循環器領域の治療対象疾患としては、先天性心疾患が主であり、心臓移植を中心とした重症心不全治療に携わる医師は、内科系、外科系問わずその割合は決して多くはない。重症心不全治療に従事する医師も、普段は先天性心疾患を中心とした診療を主に行っており、重症心不全管理、補助人工心臓治療、移植手術は先天性心疾患患者の診療に並行して行われている。多くの場合、緊急での入院や時間外で行われる手術が多く、過重労働を強いられる状況になっており、移植実施件数が増加することになれば十分な医療提供体制を保つことは困難であり、早急な人材確保が必要な状況である。

6. 今後の展望

我が国における、小児心臓移植の成績は海外と比べても良好であるが、その一方で、臓器提供数が少ないことで、待機期間中の様々な問題を生み出している。移植待機期間を短くし、少しでも多くの患者が移植にたどり着けるようにするためには、絶対的な臓器提供数の確保が必要である。ただし、臓器提供は、ドナーとご家族の意思があつてこそ成り立つことであり、その数だけが増えることを望むのではなく、しっかりと臓器移植に対する正しい社会の理解と、臓器提供後のご家族へのサポートを十分に行う体制を構築することが重要である。また、臓器提供施設のみならず、移植実施施設の医療従事者の労働環境を十分に整える必要があり、尊いドナーからの臓器提供をレシピエントへ繋ぐことができる盤石な医療提供体制を整えることも重要な課題である。

海外では、心停止ドナーからの心臓移植がここ10年で急速に進んでおり、良好な成績が示されている。これは、適切なドナーの選定や摘出後のドナー心の保存、灌流方法を適切にすることによって脳死下ドナーの成績と遜色ない成績が得られているといわれている。我が国では、心停止ドナーからの心臓移植は行われておらず、倫理的・法的・社

会的課題についても今後議論されつつ、早期に実施される体制が整備されれば、臓器提供数が少ないことの解決策のひとつになり得ることが期待される。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 福嶋教偉：我が国の小児心臓移植の現状と課題. 日小児循環器会誌 **33**: 10-6, 2017
- 2) 臓器移植委員会報告：小児の心臓移植・肺移植の実施に向けて. 日小児循環器会誌 **27**: 150-9, 2011
- 3) 内閣府：移植医療に関する世論調査(令和3年9月調査). 2011