

201322033A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業

小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 中西 敏 雄

平成 26 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業

小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 中 西 敏 雄

平成 26 年 3 月

小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究

目 次

I.	総括研究報告	
	小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究	3
	中西敏雄（東京女子医科大学循環器小児科 教授）	
II.	研究成果の刊行に関する一覧	13
	○参考資料	
	我が国の小児心臓移植医療の問題点	17
	小児心臓移植の適応判定ガイダンス	33
	東京女子医科大学	
	脳死判定及び臓器提供と脳死下臓器移植に関するマニュアル	71
	小児期心筋症の全国調査－追跡調査結果－	75
	第4回 日本循環器学会プレスセミナー	81
	心臓移植実施施設の新規認定に関わる審査要領	93
	我が国における小児心臓移植の現況	107
	小児臓器移植における社会の役割	179
	小児科医の意識	195
	円滑な小児臓器移植医療の推進に向けて	207
	いのちの授業とは	215
	小児科医による「脳死と臓器移植を考える」授業	219

I 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)

総括研究報告書

小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究

研究代表者 中西敏雄

東京女子医科大学循環器小児科 教授

研究要旨

本研究の目的は、1) 小児心筋症の内科管理と予後についての調査研究を施行し、心臓移植が必要な患者数を把握すること、2) 我が国の小児脳死患者数と臓器提供できる体制についての調査を行うこと、3) 国内外の小児心臓移植実施施設についての調査をおこなうことである。

研究方法

- 1) [レシピエント] 小児心筋症患者の登録システムを構築する。18歳以下の小児心筋症患者の遺伝子解析をする。小児心筋症の病態と予後を調べ、移植が必要な患者数を把握する。
- 2) [ドナー] 我が国の小児脳死患者数と臓器提供できる体制について調査を行う。
- 3) [移植施設] 本研究では、国外での小児心臓移植実施施設基準とその実態を調査する。

研究成果

1) 18歳以下の拡張型心筋症(特発性、心筋炎後)、肥大型心筋症、拘束型心筋症、左室緻密化障害、心内膜線維弾性症患者の登録システムを確立した。それを利用して、病態、治療、予後などに関するデータを収集した。全国で、200例の臨床データの収集を行った。拡張型、拘束型心筋症の予後が悪かった。心筋症患者77例で、 β ミオシン重鎖(β MHC)、ミオシン結合蛋白(MyBPC)、トロポニンT(TNT)、トロポニンI(TNI)、トロポミオシン(TPM1)、ミオシン軽鎖(MYL2、MYL3)、 α アクチン(ACTC)の8個の遺伝子変異の有無をダイレクトシーケンス法で調べた。心筋症の内容は、肥大型53例、拡張型14例、拘束型5例、左室緻密化障害5例であった。遺伝子変異の内容は、 β ミオシン重鎖(β MHC)16例、ミオシン結合蛋白(MyBPC)6例、トロポニンT(TNT)3例、トロポニンI(TNI)3例、

トロポミオシン(TPM1)1例、ミオシン軽鎖(MYL2, MYL3)1例、重複した変異4例であった。拡張型、拘束型心筋症の予後は悪かったが、遺伝子変異による予後の差は認めなかった。トロポニンT変異の家系に突然死を認めた。

2) 後方視的に移植適応患者の調査を開始した。3) 海外施設での移植の実績を調査した。

まとめ

小児心筋症の予後は、遺伝子型によらず不良である。心臓移植しか生存する方法がない予後不良の小児患者が存在するが、我が国では依然小児ドナーは少なく、今後、小児移植医療の発展と小児心臓移植体制の確立が望まれる。

[背景] 平成22年7月に臓器移植法が改正され、15歳未満の小児も臓器提供者になることが可能となったが、いまだ小児心臓移植は少ない。我が国での小児心筋症患者に対する心臓移植の発展が望まれるが、その社会的基盤についての研究は少ない。心臓移植の社会的基盤としては、小児心臓移植の必要性に関するデータと、臓器提供するドナー側のデータが必要である。小児心臓移植は主に小児心筋症に対して施行される。心臓移植の適応を決める上で、小児心筋症の予後についての研究が欠かせない。しかし小児心筋症の予後についての詳細な調査研究は我が国ではなされたことがない。我が国での小児心筋症についての多施設調査は、2000年に小児循環器学会が施行したアンケート調査が唯一のものである。それは詳細なものではなく、症例数も135例と少ない。また、その後、β遮断剤の普及、心室再同期療法など

治療法の発展に伴って、予後が変化している可能性もある。アメリカ合衆国では、小児心筋症の登録システムを確立しており、3000人の患者の登録を行っている。人口比で比較しても、我が国の135人は少なすぎる。一方、臓器提供の社会的基盤に関するデータも不足している。我が国で、年間何人の小児脳死患者が発生しているのか、また小児の臓器提供できる体制を備えた施設の数是十分なのか、といった研究は少ない。さらに、小児心臓移植を行う施設に要求される基準についても曖昧なままである。成人の心臓移植実施施設基準と同じでよいのか、不明である。

[研究目的]

本研究の目的は、1) 小児心筋症患者の登録システムを構築し、小児心筋症の内科管理と予後についての調査研究を施行し、心臓移植が必要な患者数を把握すること、2) 我が国の小児脳

死患者数と臓器提供できる体制についての調査を行うこと、3) 国内外の小児心臓移植実施施設についての調査をおこなうことである。

[研究方法]

1. 移植が必要な心筋症小児患者の病態と数の把握

小児心臓移植は主に小児心筋症に対して施行される。心臓移植の適応を決める上で、小児心筋症の病態、予後、最適な管理法についての研究が欠かせない。しかし小児心筋症の予後についての調査研究は我が国ではなされていない。対象疾患は、18歳以下の拡張型心筋症（特発性、心筋炎後）、肥大型心筋症、拘束型心筋症、左室緻密化障害、心内膜線維弾性症とする。

[研究体制]

我が国の小児心筋症を診療している主要施設（東京女子医科大学：中西、西川、東邦大学：佐地、静岡県立こども病院：小野、富山大学：市田、国立成育医療センター：賀藤、日本医科大学：小川、榊原記念病院：朴、慶應義塾大学：山岸、旭川医科大学：梶野、東京医科歯科大学：土井、日本大学：住友、国立循環器病センター：白石、鹿児島医療センター：吉永、東京大学：犬塚）による多施設共同の疫学研究としてスタートする。各分担研究者は、所属する施設の小児心筋症患者を

登録し、病態、治療、予後などに関するデータを収集する。過去20年間（1992-2012）の患者を登録する。小児心筋症の病態と予後を調べ、移植が必要な患者数を把握する。各分担研究者から集められた末梢血を用いて東京女子医科大学において、中西により遺伝子解析を行う。研究代表者は、全データベースの構築を行い、分析する。

小児心筋症患者を登録し、遺伝的解析、病態把握、自然歴の把握、予後に関するデータの集積を多施設共同で行い、心臓移植が必要な患者数を調査する。

1) 後方視的研究

各分担研究施設において、過去20年間（1992-2012）の患者を登録する。得られたデータから、我が国の小児心筋症の予後を調べ、予後を決定する因子について分析する。

2) 前方視的研究

各分担研究施設において、小児心筋症の新規患者を登録する。病歴、病態、心臓エコーなどの生理検査データ、血液検査データ、治療などに関するデータを収集する。死亡時、または生存の場合は年1回、経過を入力する。後方視的研究と前方視的研究で得られたデータをあわせて予後研究に使用する。

3) 遺伝子解析

承諾が得られた患者の末梢血から遺

伝的解析を行う。遺伝子型と心筋症病態、予後との関連を調べる。小児心筋症において、遺伝子型と予後の関係を検討する。

(倫理面への配慮) 本研究のうち、移植が必要な心筋症小児患者の病態と数の把握の研究に関しては、東京女子医科大学をはじめ、各施設の各倫理委員会から承認を得る。東京女子医科大学では、遺伝子解析や臨床実験研究においても、これまでに数多くの被験者実験や実証実験を行ってきた。故に、安全や倫理に関する検討の重要性も十分認識しており、患者の疫学研究、臨床研究、遺伝子解析研究に関わる場合は、すべて倫理審査委員会を設置して、その対応を協議してきた。今回の提案研究も、これまでと同様に、東京女子医科大学をはじめ、各施設の倫理審査委員会、遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会、医科学倫理委員会等の指導により、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究に関する倫理指針に基づき、個々の実験の安全性等について十分検討した後に行う。研究対象者の不利益にならないよう十分配慮し、その旨を文書で患者に渡す。研究対象者になるにあたっては患者から文書によるインフォームドコンセントを得る。特に、本研究では、ヒト由来試料を用いてその遺伝

子解析および生化学検査等を行う。提供者、その家族・血縁者その他関係者の人権及び利益の保護に十分配慮するため、提供者、またはその家族への説明と同意を得た後に採血を行い、リンパ球細胞株の作成およびゲノム DNA を抽出、解析または、生化学検査等を行う。個人識別情報を含む情報保護の方法として、提供された試料等はすべて ID 番号をつけ匿名化が行われ、それらの情報は、カギのかかる保管庫に厳重な管理の下で保管される。

2. 移植施設の基準

我が国の小児心臓移植は、どのような施設が担っていくべきか、議論されたことはなく、小児心臓移植実施施設の基準は未だ定められていない。成人施設の基準が適用されるため、我が国の小児病院は、小児心臓移植実施施設として申請できないのが現状である。本研究では、国内の実態と国外での小児心臓移植実施施設基準とその実態を調査する。

[研究成果]

1. 心筋症小児患者の病態

18 歳以下の拡張型心筋症 (特発性、心筋炎後)、肥大型心筋症、拘束型心筋症、左室緻密化障害、心内膜線維弾性症を診療している主要施設による多施設共同の疫学研究としてスタート

した。各分担研究者は、所属する施設の小児心筋症患者を登録し、病態、治療、予後などに関するデータを収集した。全国で、200例の臨床データの収集を行った。拡張型、拘束型心筋症の予後が悪かった。各分担研究者から集められた末梢血を用いて東京女子医科大学において、中西により遺伝子解析を行った。

本研究開始後に、18歳以下で発症した心筋症患者77例の臨床データを集計した。さらに全例で、 β ミオシン重鎖(β MHC)、ミオシン結合蛋白(MyBPC)、トロポニンT(TNT)、トロポニンI(TNI)、トロポミオシン(TPM1)、ミオシン軽鎖(MYL2, MYL3)、 α アクチン(ACTC)の8個の遺伝子変異の有無をダイレクトシーケンス法で調べた。心筋症の内容は、肥大型53例、拡張型14例、拘束型5例、左室緻密化障害5例であった。

遺伝子変異の内容は、 β ミオシン重鎖(β MHC)16例、ミオシン結合蛋白(MyBPC)6例、トロポニンT(TNT)3例、トロポニンI(TNI)3例、トロポミオシン(TPM1)1例、ミオシン軽鎖(MYL2, MYL3)1例、重複した変異4例であった。拡張型、拘束型心筋症の予後は悪かったが、遺伝子変異による予後の差は認めなかった。トロポニンT変異の家系に突然死を認めた。平成26, 27年度でさらなる症例の集積を行う予定

である。

2. 移植必要患者数

年間の小児移植適応患者数は、約50名の新規患者が発生している。そのうち、約10名が死亡している。

3. 心臓移植患者数

2011年から2013年までに施行された心臓移植のうち、ドナーが10歳未満で、レシピエントも10歳未満は、2012年6月に施行された1例のみである。

4. 小児ドナー数

2011年の15歳未満例 1例、2012年の10歳未満例 1例 のみである。

5. 我が国での小児心臓移植施設

11歳未満に移植可能なのは、大阪大学、国立循環器病研究センター、東京大学、東京女子医科大学の4施設である。11歳以上に移植可能なのは、上記に加え、東北大学、九州大学、北海道大学、埼玉医科大学、岡山大学の9施設である。

6. 我が国での小児心臓移植施設基準

外科医の基準として、1) 心臓移植経験者、外国において

Transplantation Fellow または心臓

移植実施施設で Surgical (Clinical) Fellow の経験を有する者、またはこれに相当する経験を有する者が複数名、常勤していること。

2)心臓外科医 チーム内に以下の条件を満たす常勤の心臓外科医(前項の心臓移植経験者と重複可)が 5 名以上いること。3) 心臓外科医チーム内に小児の先天性心疾患を専門とする心臓外科医が 2 名以上いること。

となっている。

我が国の多くの小児病院にとって、1) と 2) の条件を満たすことは困難な状況である。

7. 小児臓器提供施設

小児からの臓器提供を受けるためには、虐待を除外しなければならない。その為には、病院内体制の整備が必要である。我が国の体制整備は進んでいるものの、実際に稼働可能であるかは、各病院での検証が必要である。

8. ドナーを増やすために

小児移植医療の発展のためには、小児臓器提供が増えることが最も重要である。脳死に至った場合には臓器提供できる機会があることを国民全員に啓蒙する活動が重要であろう。

健康危険情報

なし

班会議開催：

本研究課題代表者、研究分担者、協力者からなる「小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究」班会議を下記のように開催した。参加者 16 名

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

「小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究」班会議

日時：平成26年3月23日（日）18:00～19:00

場所：東京八重洲ホール 302 会議室

知的財産権の出願、登録状況

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

研究者名	分担した研究項目	研究実施場所（機関）	研究実施期間	代表・分担
中西敏雄	総括・企画	東京女子医科大学	H25.4.1～H26.3.31	代表
市田落子	心筋症症例の集積と検討	富山大学	H25.4.1～H26.3.31	分担
賀藤 均	心筋症症例の集積と検討	国立成育医療センター	H25.4.1～H26.3.31	分担
小川俊一	心筋症症例の集積と検討	日本医科大学	H25.4.1～H26.3.31	分担
山岸敬幸	心筋症症例の集積と検討	慶應義塾大学	H25.4.1～H26.3.31	分担
土井庄三郎	心筋症症例の集積と検討	東京医科歯科大学	H25.4.1～H26.3.31	分担
住友直方	心筋症症例の集積と検討	埼玉医科大学国際医療センター	H25.4.1～H26.3.31	分担
犬塚 亮	心筋症症例の集積と検討	東京大学	H25.4.1～H26.3.31	分担
白石 公	心筋症症例の集積と検討	国立循環器病センター	H25.4.1～H26.3.31	分担
朴 仁三	心筋症症例の集積と検討	榊原記念病院	H25.4.1～H26.3.31	分担
小野安生	心筋症症例の集積と検討	静岡県立こども病院	H25.4.1～H26.3.31	分担
丹羽公一郎	心筋症症例の集積と検討	聖路加国際病院	H25.4.1～H26.3.31	分担
佐地 勉	心筋症症例の集積と検討	東邦大学医療センター大森病院	H25.4.1～H26.3.31	分担
岡田芳和	脳死下臓器提供の実態調査	東京女子医科大学	H25.4.1～H26.3.31	分担
福高教博	脳死下臓器提供の実態調査と 小児移植実施施設基準の検討	大阪大学	H25.4.1～H26.3.31	分担
中川 聡	脳死下臓器提供の実態調査	国立成育医療研究センター	H25.4.1～H26.3.31	分担
清水直樹	脳死下臓器提供の実態調査	東京都立小児総合医療センター	H25.4.1～H26.3.31	分担
山崎健二	小児移植実施施設基準の検討	東京女子医科大学	H25.4.1～H26.3.31	分担
日沼千尋	小児移植実施施設基準の検討	東京女子医科大学	H25.4.1～H26.3.31	分担

II 研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujita E, <u>Nakanishi T</u> , Nishizawa T, Hagiwara N and Matsuoka R	Mutations in the cardiac troponin T gene show various prognoses in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy.	Heart Vessels	28(6)	785-94	2013
Dhandapany PS, Razzaque MA, Muthusami U, Kunnoth S, Edwards JJ, Mulero-Navarro S, Riess I, Pardo S, Sheng J, Rani DS, Rani B, Govindaraj P, Flex E, Yokota T, Furutani M, Nishizawa T, <u>Nakanishi T</u> , Robbins J, Limongelli G, Hajjar RJ, Lebeche D, Bahl A, Khullar M, Rathinavel A, Sadler KC, Tartaglia M, Matsuoka R, Thangaraj K, Gelb BD.	RAF1 mutations in childhood-onset dilated cardiomyopathy.	Nat Genet.	46(6)	635-9	2014
<u>中西敏雄</u>	【小児科医が行う「いのちの授業」-子どもたちにどう伝えるか-】小児科医による「脳死と臓器移植を考える」授業	小児科	55(4)	383-385	2014

○参考資料

小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究

研究代表者

東京女子医科大学 循環器小児科
中西敏雄

我が国の小児心臓移植医療の問題点

- 移植適応判定に関して
 - 小児心筋症の予後が不明
 - 予後を規定する因子が不明
- 小児心臓移植施設の基準があいまい
- 小児臓器提供施設の準備、マンパワー不足
 - 虐待除外体制
 - 脳死判定体制
 - 臓器提供＋日常業務
- 小児ドナー不足

小児心筋症の予後調査

分担および協力研究施設

- ・ 佐地 勉 東邦大学医療センター 大森病院小児科
- ・ 西川 俊郎 東京女子医科大学病理診断科
- ・ 小野 安生 静岡県立こども病院循環器科
- ・ 石井 正浩 北里大学医学部附属病院小児科
- ・ 石川 司朗 福岡市立こども病院・感染症センター循環器科
- ・ 市田 蒨子 富山大学小児科
- ・ 小川 潔 埼玉県立小児医療センター
- ・ 小川 俊一 日本医科大学附属病院小児科
- ・ 賀藤 均 国立成育医療センター循環器科
- ・ 小垣 滋豊 大阪大学医学部小児科
- ・ 小林 俊樹 埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科
- ・ 小林 富男 群馬県立小児医療センター循環器内科
- ・ 塩野 淳子 茨城県立こども病院小児科
- ・ 白石 公 国立循環器病研究センター小児循環器部門
- ・ 白石 裕比湖 自治医科大学小児科
- ・ 住友 直方 日本大学医学部小児科学系小児科学分野
- ・ 高室 基樹 北海道立子ども総合医療・療育センター循環器科
- ・ 田村 真通 秋田赤十字病院小児科
- ・ 寺井 勝 東京女子医科大学八千代医療センター小児科
- ・ 土井 庄三郎 東京医科歯科大学小児科
- ・ 中川 直美 広島市立広島市民病院循環器小児科
- ・ 中島 弘道 千葉県立こども病院循環器科
- ・ 馬場 礼三 あいち小児保健医療総合センター循環器科
- ・ 檜垣 高史 愛媛大学医学部小児科
- ・ 朴 仁三 榊原記念病院小児科
- ・ 星合 美奈子 山梨大学小児科
- ・ 堀米 仁志 筑波大学臨床医学系小児科
- ・ 三浦 大 都立小児総合医療センター循環器科
- ・ 康井 制洋 神奈川こども医療センター
- ・ 安河内 聰 長野県立こども病院循環器科
- ・ 山岸 敬幸 慶慮義塾大学病院
- ・ 渡部 誠一 土浦協同病院小児科

心筋症の予後調査

- 全国から790例のretrospective data
- リスク因子の分析
- Prospective registry 2014-
- 遺伝子解析：これからの解析が必要

小児心筋症に関する調査票
(1990年から現在までに受診、受診時18歳未満を対象)

暗号化されたID

生年月 年月

性別 男 女

心筋症関連で
他の医療機関を初診した年月 年月

調査機関を受診した年月 同上 年月

最終診察日(生存確認日) 年月

転院調査年月 年月

転院(複数回答可) 生存(と推定) 死亡 心移植

死亡年月 年月

診断：(化学療法後、川崎病心筋梗塞後、肝動脈疾患は登録から除外)

1. 拡張型心筋症
2. 肥大型心筋症
3. 拘束型心筋症
4. 左室駆動化障害
5. 心筋炎後の拡張型心筋症前駆
6. 心内臓繊維性症
7. 境界型 境界型の場合、分類困難だがどちらかといえば1~6のうち
8. 肥大型から拡張型へ移行
9. 不整脈誘発性心筋症
10. 代謝疾患に伴う心筋症 代謝疾患に伴う心筋症の場合、その疾患名
11. 筋ジストロフィーに伴う (Duchenne Becker Fukuyama Emery-Dreifuss その他)
その他...

合併全身疾患、症候群、合併心疾患

心筋生検 有 無 上記診断に合致 上記と異なる診断

上記と異なる診断の場合

遺伝子 検査無し 検査有り 変異無し 変異有り

変異有の場合、変異の詳細

家族歴

家族歴 有 無

以下、有りの場合

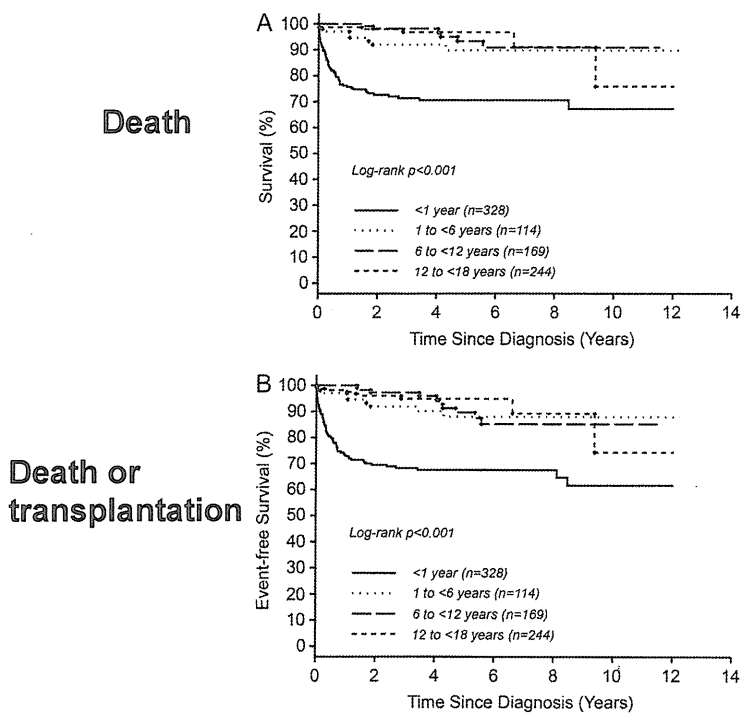
一人のみ 複数

一人の場合の続柄

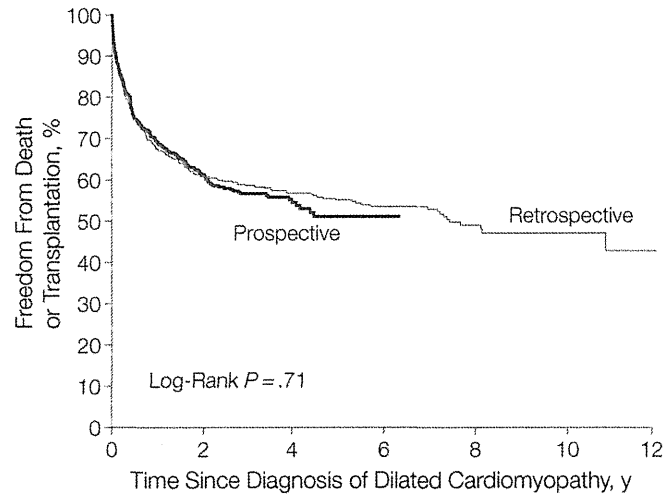
調査項目

- 診断
- 家族歴
- 臨床所見
- 不整脈
- 心臓カテーテル検査
- 心エコー
- 投薬
- デバイス
- 移植
- 死亡年月

HCM in children



Dilated Cardiomyopathy in Children

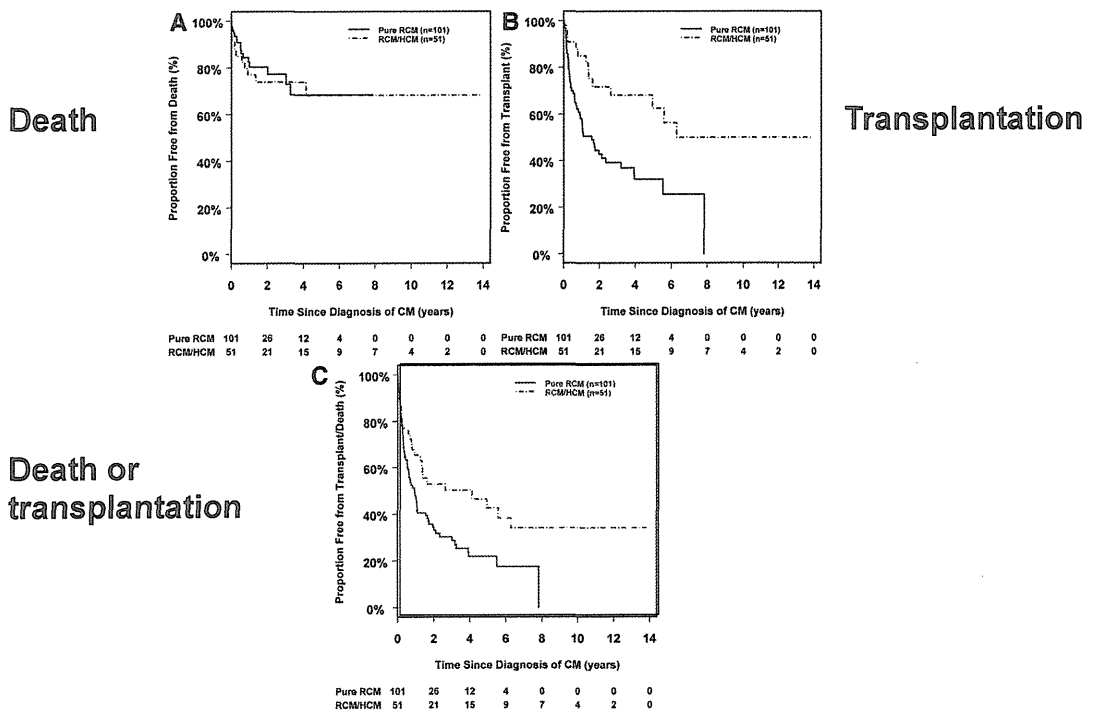


No. at Risk

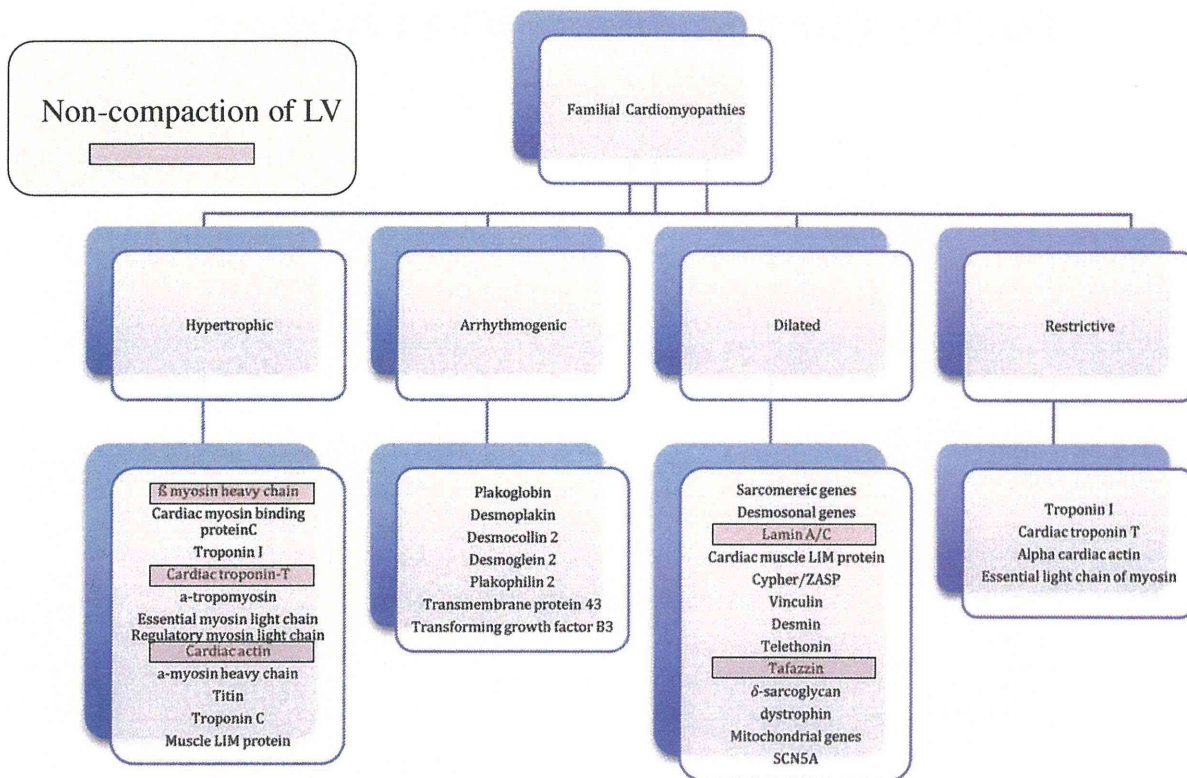
Cohort	0	2	4	6	8	10	12
Retrospective	491	235	181	121	58	18	0
Prospective	935	236	80	9	0	0	0

JAMA. 2006;296(15):1867-1876.

Survival of RCM



Webber S A et al. Circulation 2012;126:1237-1244



遺伝子検索

- A total 77 idiopathic cardiomyopathy patients diagnosed at age 16 years or younger.
- A screening test for myofilament gene mutations by direct sequencing of 8 genes, including β -myosin heavy chain (β MHC), cardiac myosin binding protein C (MyBPC), cardiac troponin T (TNNT2), cardiac troponin I (TNNI3), α -tropomyosin (TPM1), regulatory and essential light chains (MYL2, MYL3), and cardiac α -actin (ACTC).
- Their clinical presentation and outcomes (phenotypes) were evaluated.