

## Ⅱ 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)  
分担研究報告書

小児心筋症の予後

研究分担者 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。

[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児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、 $\beta$ 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

## [研究目的]

本研究の目的は、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である。

## [研究方法]

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。

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) 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。

## [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。過去20年間（1992-2012）の患者を登録した。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した。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。

## [倫理面への配慮]

倫理審査委員会の承認の基に、後方視的に診療録からデータを収集した。

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た。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った。

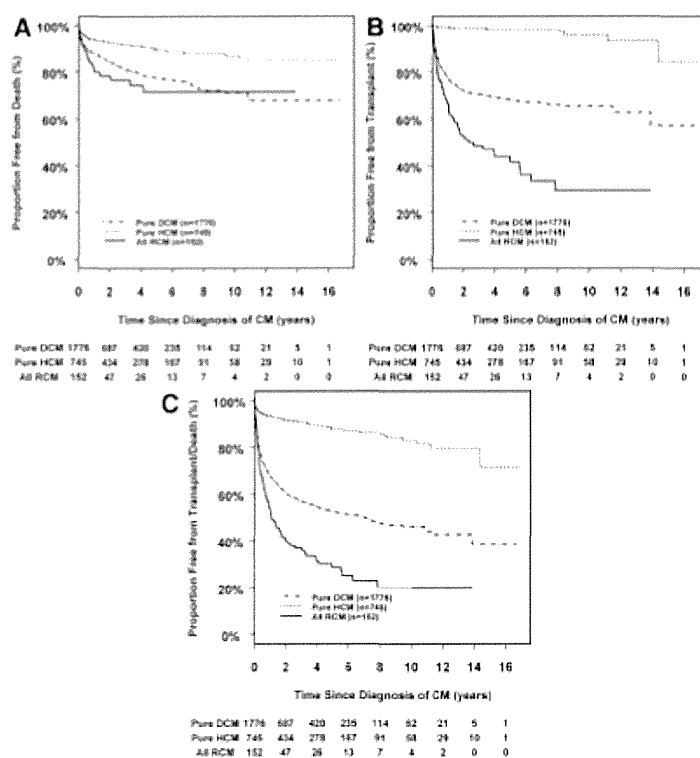
## 研究成果

### 1. USA からの報告

#### 1) 18歳未満

死亡ないし移植からの回避率は 10年で DCM 42%, RCM 20%、HCM 80%、

**Probability of freedom from death (censored at transplantation) (A), transplantation (B), and death or transplantation (C) among 3375 children diagnosed with cardiomyopathy.**



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

(A:死亡回避率、B:移植回避率、C:死亡ないし移植回避率)

### 2. 我が国の調査

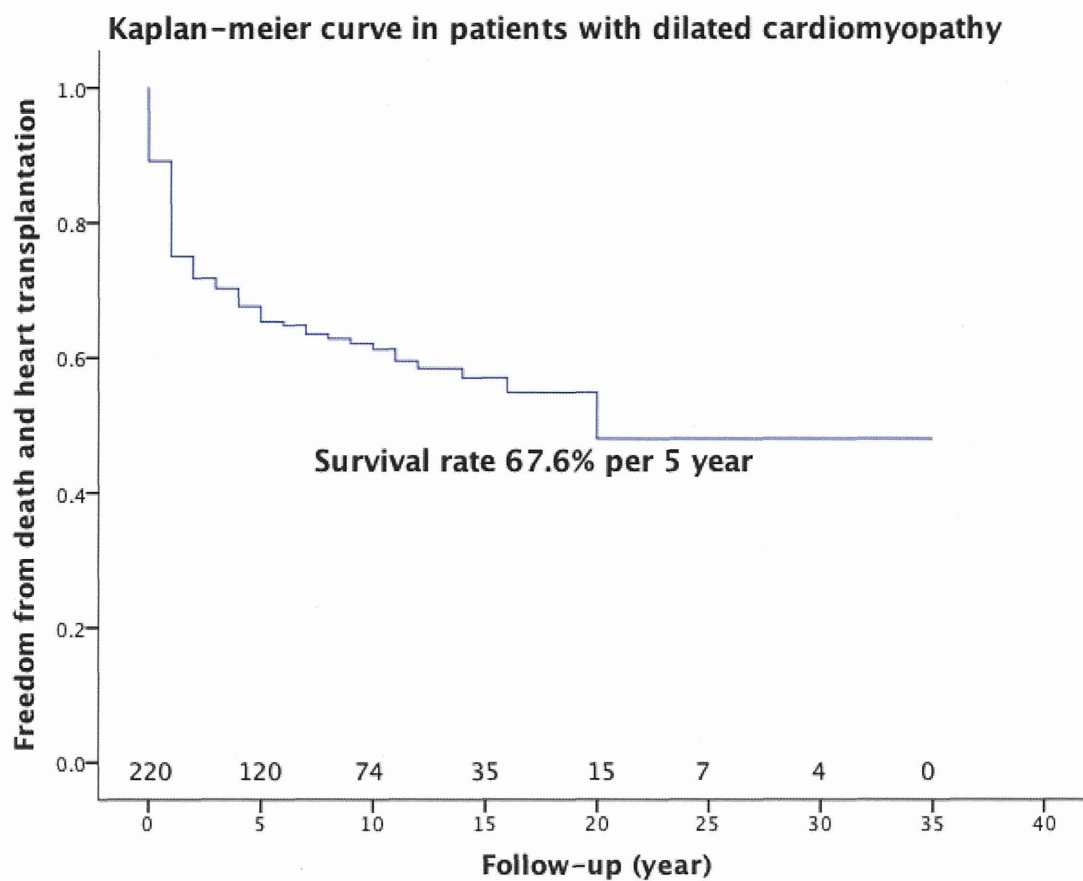
厚生労働省科学研究費「小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究 H25-27」

小児（18歳未満）心筋症 711例の集計

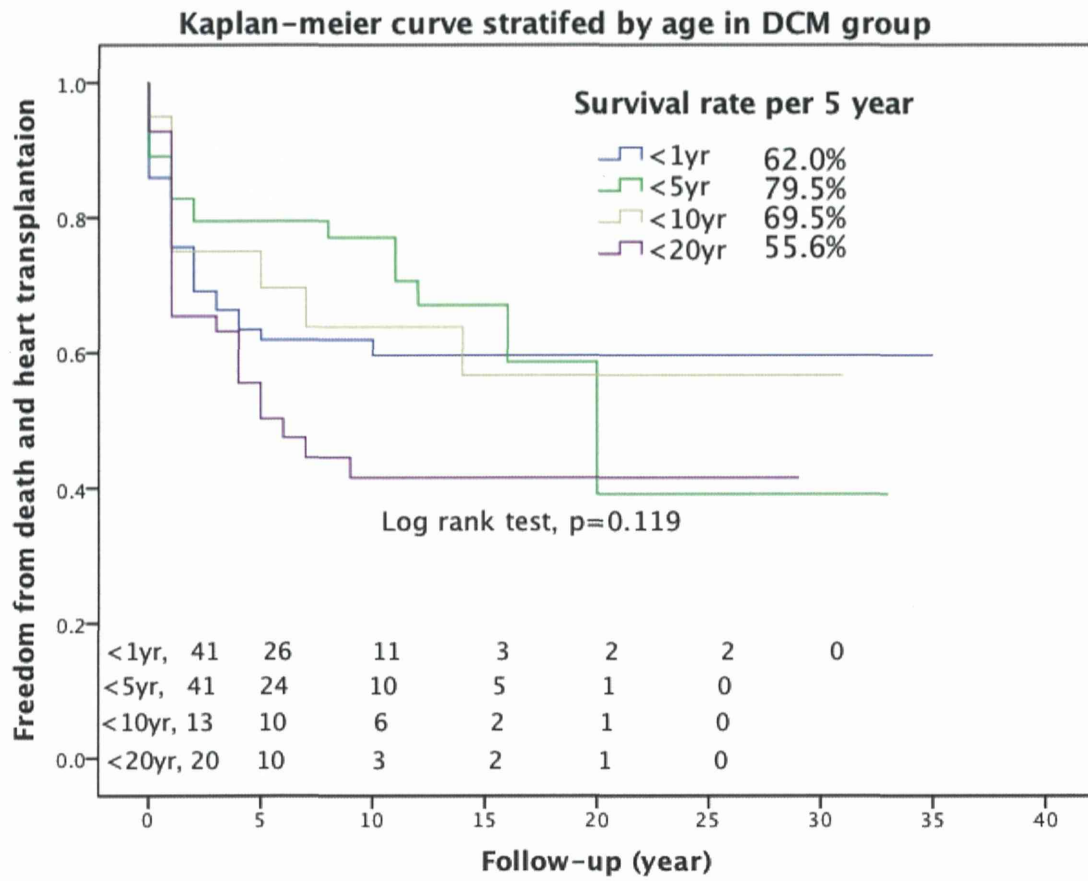
1) 小児の拡張型心筋症 :

死亡ないし移植回避率は5年で 65%、10年で 60%。年齢による有意差はない。

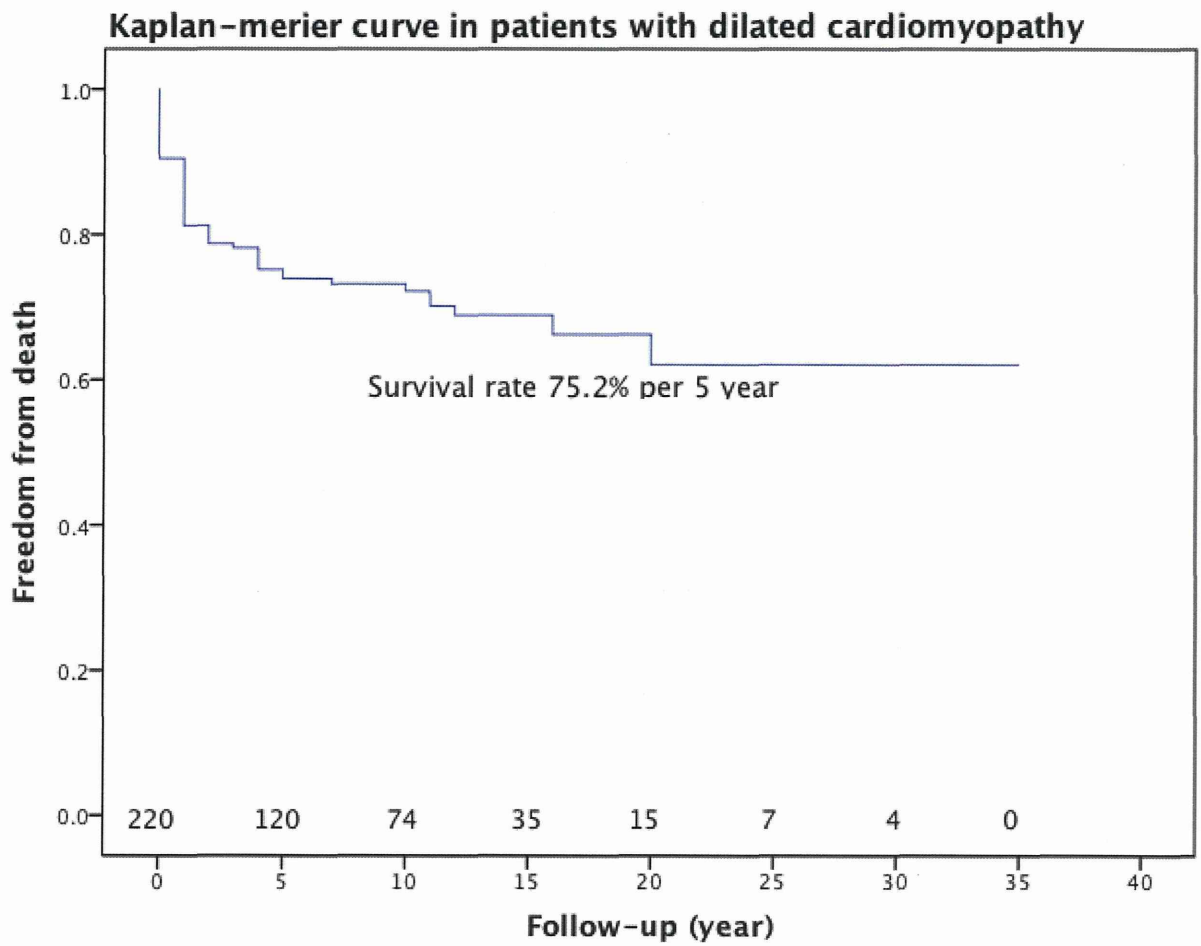
死亡ないし移植回避率



年齢別死亡ないし移植回避率

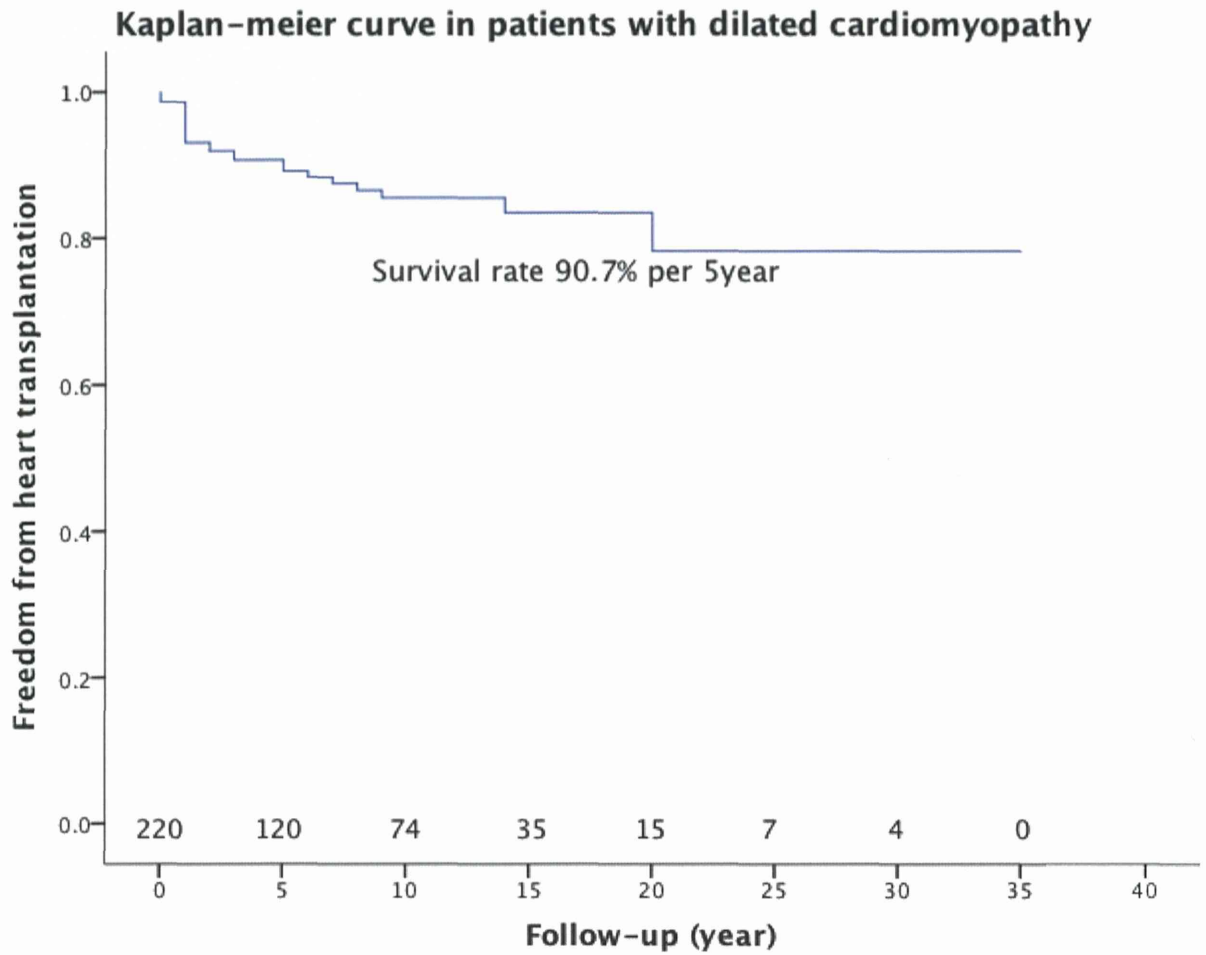


死亡回避率





移植回避率



## 2) 成人の DCM データ

| Age (years) | n (%)      | 死亡  | 5年生存率 |        |
|-------------|------------|-----|-------|--------|
| <30         | 85 (5.5)   | 15  | 81.2  |        |
| 30-59       | 667 (43.3) | 116 | 82.1  |        |
| ≥60         | 790 (51.2) | 235 | 69.6  | <0.001 |

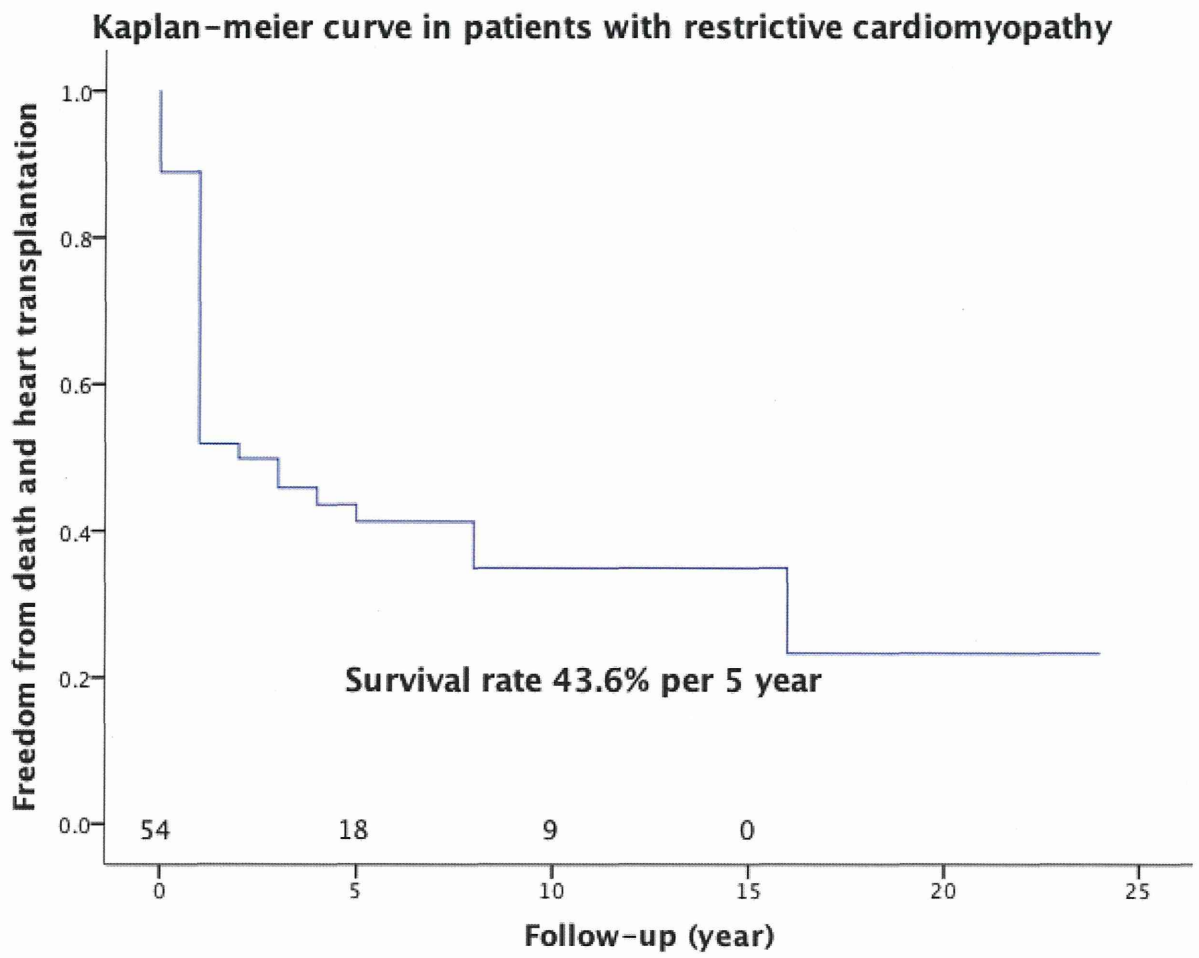
Miura et al Circ J 2008; 72: 343 (厚労省班会議報告)

## 3) 小児の RCM

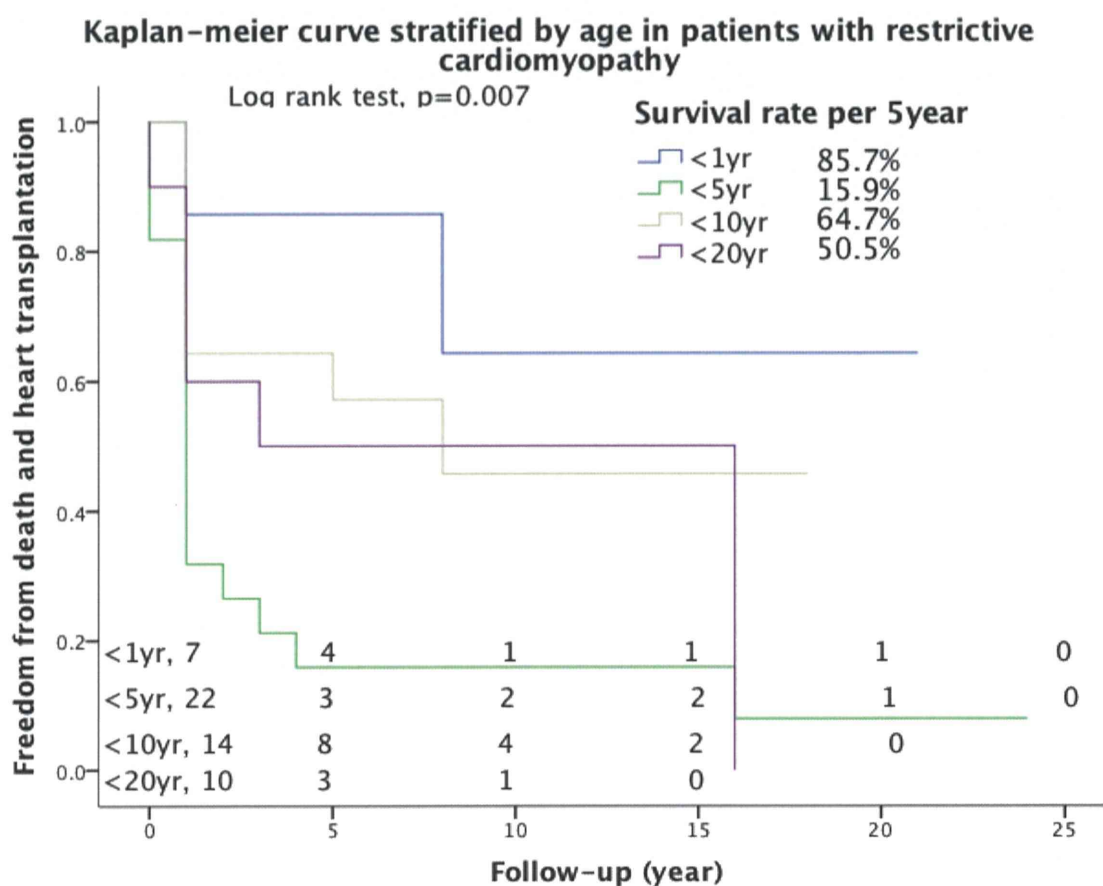
拘束型心筋症

死亡ないし移植回避率：5年で40%

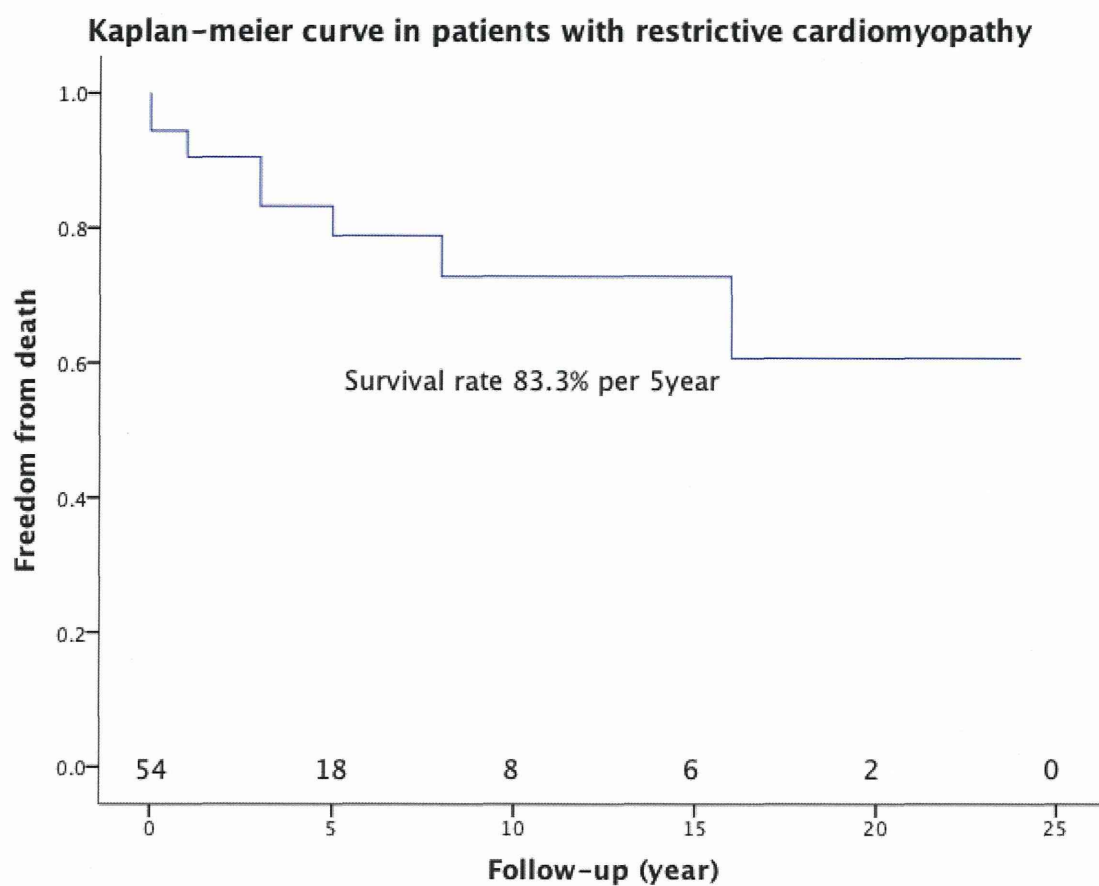
死亡ないし移植回避率



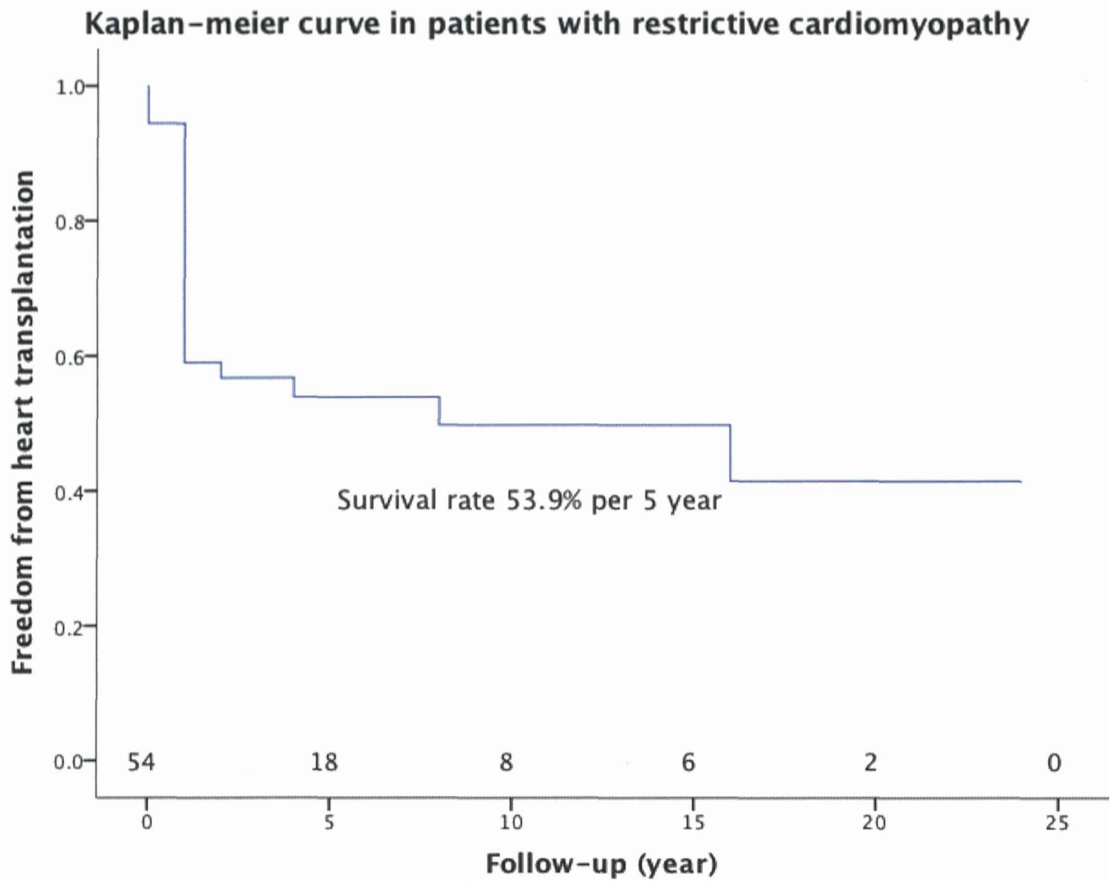
年齢別 死亡ないし移植回避率



死亡回避率



移植回避率



#### 4) 成人の RCM データ

(1) Hirota Y et al. Spectrum of restrictive cardiomyopathy: report of the national survey in Japan. *Am Heart J* 1990; 120: 188-194

26 pts: age ranged 5-63 yrs.

10 pts of 26 pts (38%) died during follow-up of 12 yrs.

(2) Ammash NA et al. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 2490

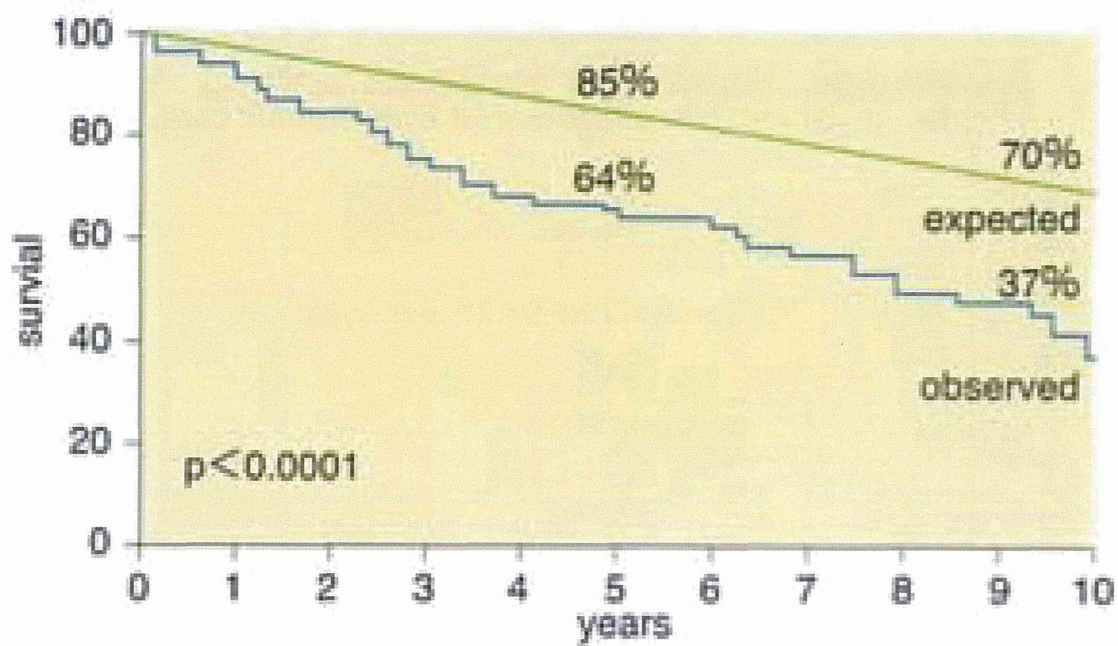
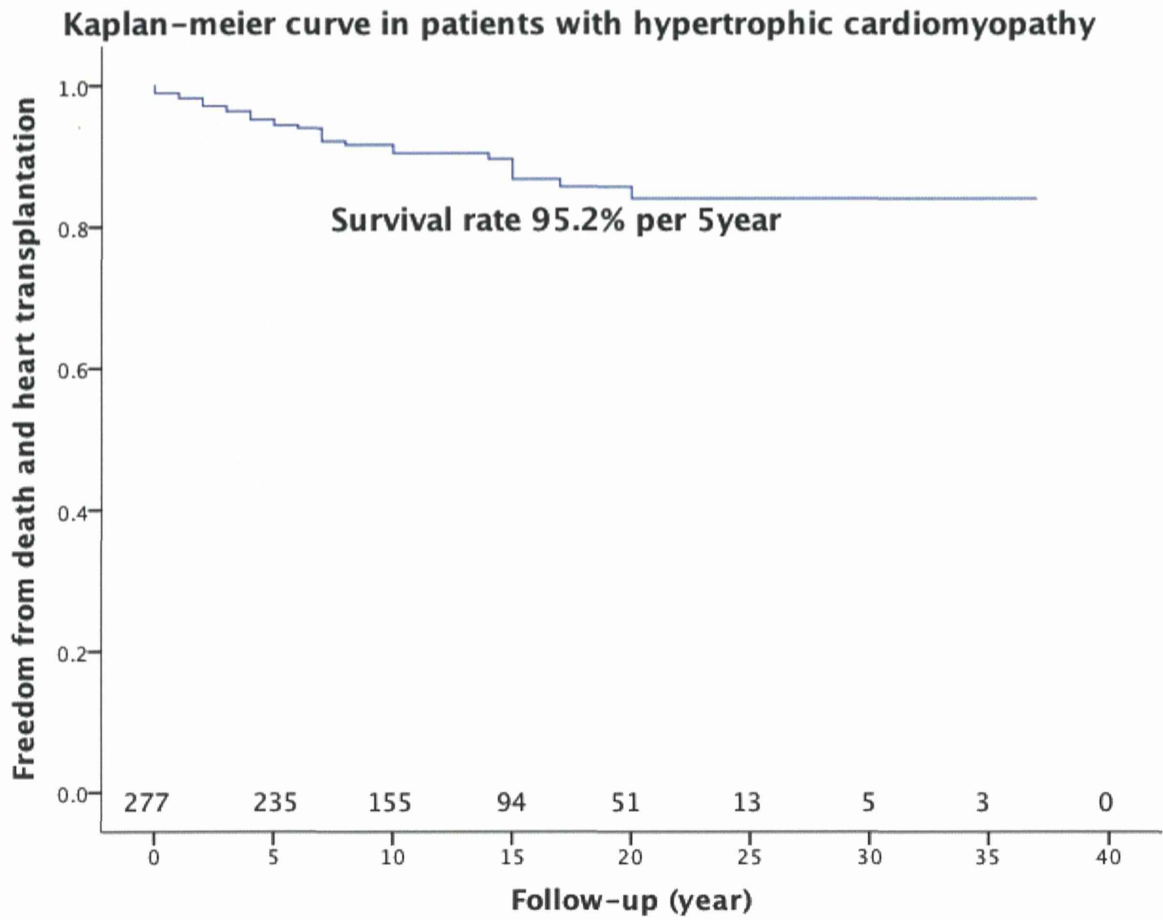


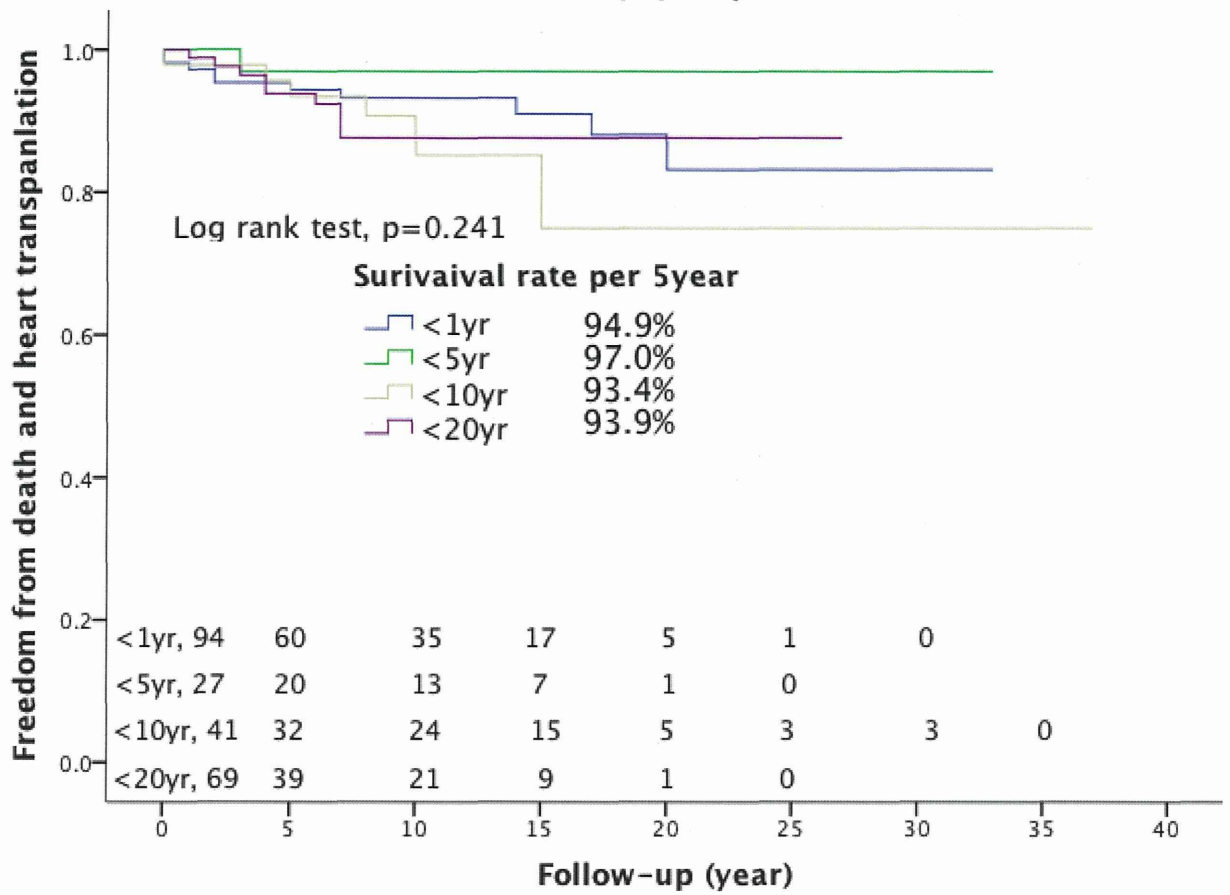
図 1 拘束型心筋症患者群(observed)と対照群(expected)の Kaplan-Meier 生存曲線

5) 小児の肥大型心筋症：

死亡ないし移植回避率：10年で90%

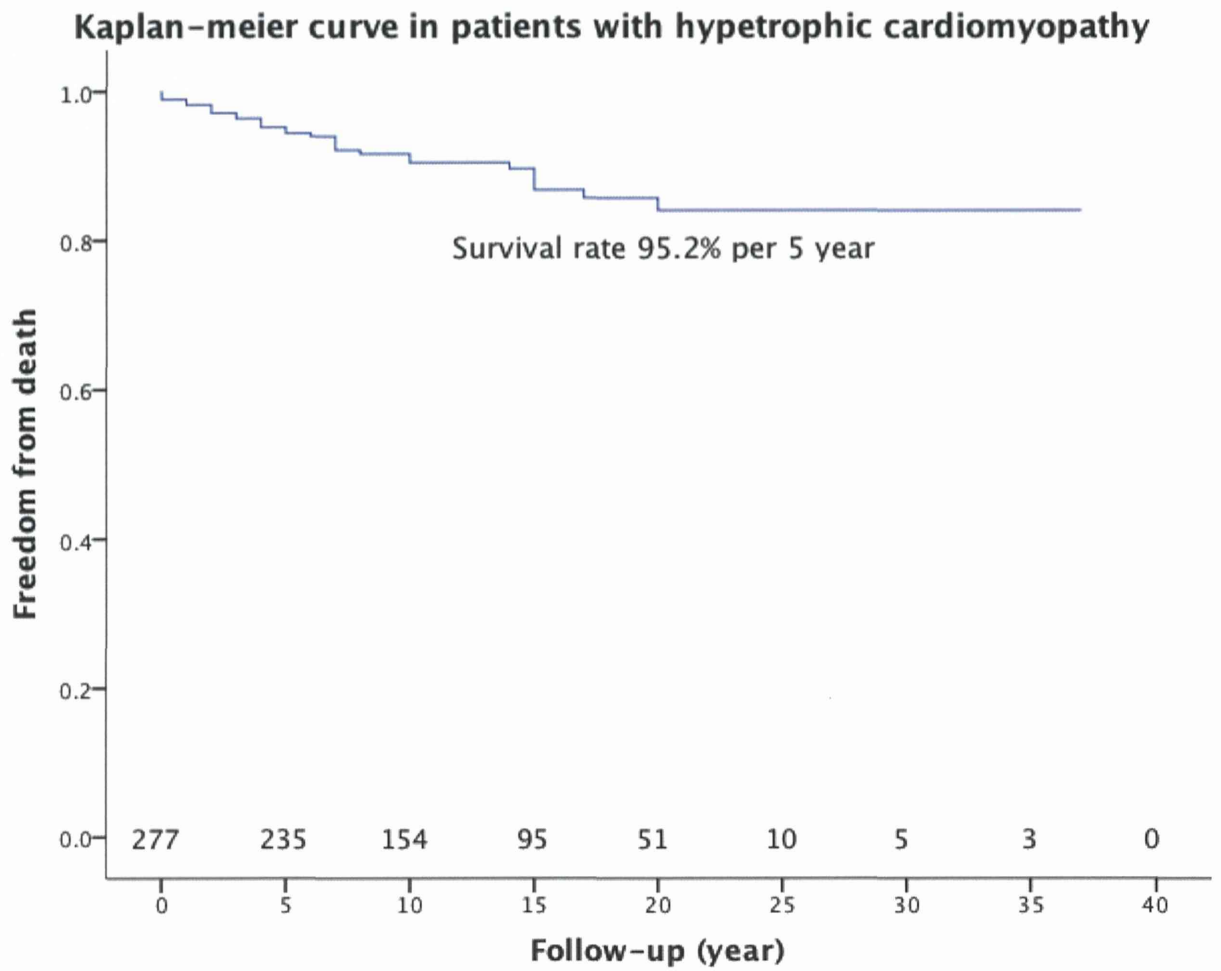


### Kaplan-meier curve stratified by age in patients with hypertrophic cardiomyopathy





死亡回避率



小児で移植はなし

## 6) 成人の HCM データ

生存率 5年 92%、10年82%

(1983年厚生省特発性心筋症調査研究班報告)

## 7) 今回の調査の概要

1. 我が国の小児の DCM, RCM, HCM の経過は、死亡+移植を end-point とすれば、USA とほぼ同じ。
2. 死亡を end-point とすれば、我が国の小児の DCM, RCM の経過は、USA より悪い。
3. 我が国の移植例が少ないので、移植をすれば生存すると仮定すれば、我が国の小児の DCM, RCM の予後は、USA より悪い可能性がある。
4. 小児の DCM, RCM の予後は、成人より悪い可能性がある。

### Ⅲ 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  |
|--|---|--------------------------|---------|--------------------------------------|------|
| Lan B, Hayama E, Kawaguchi N, Furutani Y, Nakanishi T.   | Therapeutic Efficacy of Valproic Acid in a Combined Monocrotaline and Chronic Hypoxia Rat Model of Severe Pulmonary Hypertension.                   | PLoS One                 | 10(1)   | DOI:<br>10.1371/journal.pone.0117211 | 2015 |
| Shiraishi I, Nishimura K, Sakaguchi H, Abe T, Kitano M, Kurosaki K, Kato H, Nakanishi T, Yamagishi H, Sagawa K, Ikeda Y, Morisaki T, Hoashi T, Kagisaki K, Ichikawa H. | Acute rupture of chordae tendineae of the mitral valve in infants: a nationwide survey in Japan exploring a new syndrome.                           | Circulation              | 130(13) | 1053-61                              | 2014 |
| Chida A, Shintani M, Matsushita Y, Sato H, Eitoku T, Nakayama T, Furutani Y, Hayama E, Kawamura Y, Inai K, Ohtsuki S, Saji T, Nonoyama S, Nakanishi T.                 | Mutations of NOTCH3 in childhood pulmonary arterial hypertension.   | Mol Genet Genomic Med.   | 2(3)    | 229-39                               | 2014 |
| Takeuchi D, Asagai S, Ishihara K, Nakanishi T.   | Successful Fontan conversion combined with cardiac resynchronization therapy for a case of failing Fontan circulation with ventricular dysfunction. | Eur J Cardiothorac Surg. | 46(5)   | 913-5                                | 2014 |